



2019

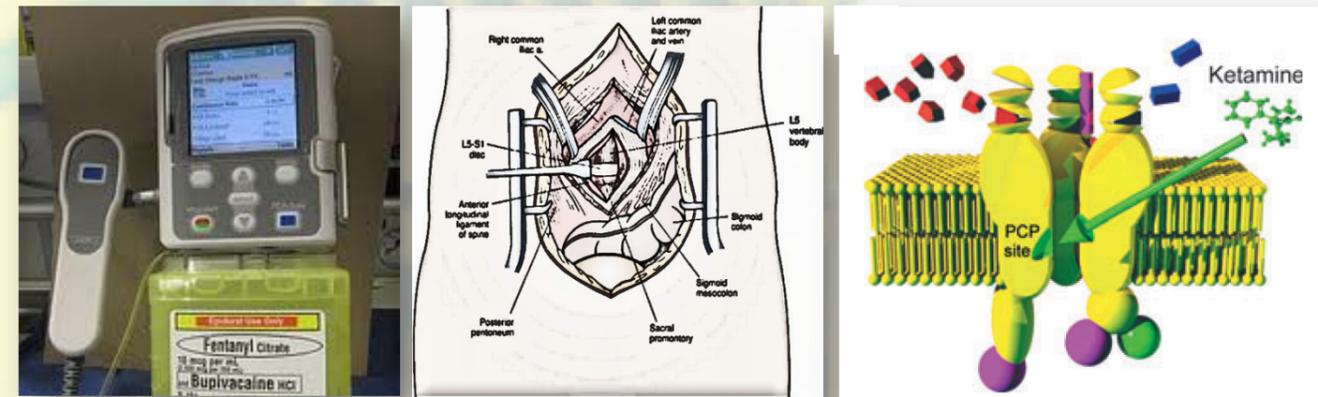


TESIS DOCTORAL JUAN FERNANDO GARCÍA HENARES

ANÁLISIS DE LA EFICACIA CLÍNICA DE LA KETAMINA EN EL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.

TESIS DOCTORAL

JUAN FERNANDO GARCÍA HENARES



Dirigida por:
Dra. Esperanza del Pozo Gavilán.

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA



Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Juan Fernando García Henares
ISBN: 978-84-1306-257-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/56488>

ÍNDICE	1
I. INTRODUCCIÓN	5
I.1. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO	5
I.1.1. Aspectos básicos del dolor postoperatorio	5
I.1.2. Importancia del dolor postoperatorio	6
I.1.3. Evaluación del dolor postoperatorio	8
I.1.4. El dolor en la cirugía de raquis	11
I.1.5. Sistema de analgesia controlada por el paciente	12
I.1.6. Farmacología de los opioides en el dolor postoperatorio	17
I.1.6.1. Analgésicos Opioides.....	17
I.1.6.2. Efectos indeseables derivados de los opioides.....	20
I.1.6.3. Tolerancia e Hiperalgnesia inducida por opioides.....	22
I.1.6.3.1. <i>Introducción e implicaciones clínicas</i>	22
I.1.6.3.2. <i>Mecanismos y fisiopatología de la HIO</i>	26
I.1.6.3.3. <i>Manejo de la Hiperalgnesia inducida por opioides</i>	32
I.1.6.4. Náuseas y vómitos postoperatorios.....	36
I.1.6.4.1. <i>Fisiopatología de las NVPO</i>	36
I.1.6.4.2. <i>NVPO inducidos por perfusión de opioides</i>	37
I.1.6.4.3. <i>Prevención según escalas de riesgo</i>	37
I.1.6.4.4. <i>Tratamiento farmacológico en adultos</i>	37
I.1.6.4.5. <i>Ketamina y NVPO</i>	39
I.1.7. Analgesia multimodal y preventiva	40
I.1.7.1. Analgesia preventiva.....	40
I.1.7.2. Fármacos en terapia multimodal y/o preventiva.....	41
I.2. KETAMINA	42
I.2.1. Introducción	42
I.2.2. Características farmacológicas	43
I.2.3. Mecanismos de acción	45
I.2.3.1. Interacción Ketamina-receptores NMDA.....	45
I.2.3.2. Interacción con otros receptores.....	46
I.2.3.3. Efectos sobre mediadores de la inflamación.....	47
I.2.4. Ketamina y dolor postoperatorio	48
I.2.4.1. Ketamina y dolor agudo postquirúrgico.....	48
I.2.4.2. Ketamina y dolor crónico postquirúrgico.....	49
I.2.5. Ketamina y dolor crónico	50
I.2.6. Efectos antidepresivos	50

I.2.7. Efectos adversos	53
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	53
II.1. ESTUDIO A: METANÁLISIS	53
II.2. ESTUDIO B: ENSAYO CLÍNICO	55
III. OBJETIVOS	59
III.1. OBJETIVOS GENERALES	59
III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	61
IV.1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO A	61
IV.1.1. Población de estudio	61
IV.1.2. Fuentes de información	61
IV.1.3. Selección de estudios	62
IV.1.4. Proceso de recolección de datos	62
IV.1.5. Variables de estudio	62
IV.1.6. Posibilidad de sesgo	64
IV.1.7. Análisis estadístico	64
IV.2. MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO B	68
IV.2.1. Diseño del estudio y aspectos éticos	68
IV.2.2. Población a estudio	69
IV.2.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	69
IV.2.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	69
IV.2.3. Aleatorización	70
IV.2.4. Descripción de las variables	70
IV.2.4.1. <i>Variables independientes</i>	70
IV.2.4.2. <i>Variables dependientes</i>	71
IV.2.5. Procedimientos: (Intraoperatorio y postoperatorio)	72
IV.2.6. Estadística	73
IV.2.6.1. <i>Cálculo del tamaño muestral</i>	73
IV.2.6.2. <i>Análisis interino</i>	73
IV.2.6.3. <i>Análisis de las variables</i>	74

V. RESULTADOS	75
V.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO A	75
V.1.1. Criterios de selección	75
V.1.2. Características del grupo de estudio	75
V.1.3. Diagrama de flujo	76
V.1.4. Síntesis de resultados	76
V.1.5. Análisis de los resultados de las distintas variables	77
V.1.5.1. Consumo acumulado de morfina.....	77
V.1.5.2. Intensidad del dolor postoperatorio.....	80
V.1.5.3. Tiempo hasta el primer rescate.....	89
V.1.5.4. Efectos adversos.....	92
V.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO B	95
V.2.1. Análisis de las características basales de la población de estudio	95
V.2.2. Diagrama de flujo	96
V.2.3. Análisis del resultado de la variable principal: consumo acumulado de morfina	96
V.2.3.1. Análisis por protocolo	96
V.2.3.1.1. Test de la <i>t</i> de student.....	97
V.2.3.1.2. Modelo de regresión lineal mixto.....	99
V.2.3.2. Análisis por intención de tratar	104
V.2.3.2.1. Estimación de datos faltantes por el método de imputación LOFC.....	104
V.2.3.2.2. Estimación de datos faltantes por la media de su grupo.....	106
V.2.3.2.3. Estimación de los datos faltantes por la media del otro grupo.....	108
V.2.3.2.4. Estimación de los datos faltantes por imputación múltiple.....	110
V.2.4. Análisis de los resultados de las variables secundarias	112
V.2.4.1. EVA en reposo durante el postoperatorio inmediato.....	112
V.2.4.2. EVA en movimiento durante el post-operatorio inmediato.....	115
V.2.4.3. Náuseas y vómitos postoperatorios.....	118
V.2.4.4. Cumplidor.....	120

ÍNDICE

V.2.4.5.	Pain-detect.....	122
V.2.4.6.	Satisfacción del paciente con el estudio.....	126
V.2.4.6.1.	<i>Peor dolor experimentando desde la intervención.....</i>	126
V.2.4.6.2.	<i>Menor dolor experimentando desde la intervención....</i>	128
V.2.4.6.3.	<i>Frecuencia con la que el paciente experimenta dolor intenso desde la intervención.....</i>	130
V.2.4.6.4.	<i>Grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser.....</i>	132
V.2.4.6.5.	<i>Dolor que impide o interfiere en el sueño.....</i>	133
V.2.4.6.6.	<i>Dolor que impide o interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama.....</i>	135
V.2.4.6.7.	<i>Sentimiento de ansiedad en el marco de la relación entre dolor y estado de ánimo.....</i>	137
V.2.4.6.8.	<i>Sentimiento de indefensión en el marco de la relación entre dolor y estado de ánimo.....</i>	138
V.2.4.6.9.	<i>Náuseas y vómitos postoperatorios.....</i>	140
V.2.4.6.10.	<i>Somnolencia en el postoperatorio.....</i>	142
V.2.4.6.11.	<i>Picor en el postoperatorio.....</i>	144
V.2.4.6.12.	<i>Mareos en el postoperatorio.....</i>	146
V.2.4.6.13.	<i>Alivio del dolor experimentado desde la intervención...</i>	147
V.2.4.6.14.	<i>Satisfacción global de la técnica analgésica.....</i>	148
VI.	<u>DISCUSIÓN</u>	151
VI.1.	Discusión de los resultados del estudio A (Metanálisis).....	151
VI.2.	Discusión de los resultados del estudio B (EC Aleatorizado).....	156
VII.	<u>CONCLUSIONES</u>	169
VII.1.	Conclusiones particulares.....	169
VII.2.	Conclusiones generales.....	170
VIII.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	171
IX.	<u>ANEXOS</u>	191
X.	<u>RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS</u>	227
XI.	<u>ABREVIATURAS</u>	235

I. INTRODUCCIÓN

I.1. DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

I.1.1. Aspectos básicos del dolor agudo postoperatorio

El dolor es uno de los principales problemas de salud pública. Su gran repercusión socioeconómica sobrepasa el marco personal y sanitario, constituyendo finalmente un problema social. La iniciativa “Dolor como quinto signo vital” llevada a cabo en 1999 por la “*Administración de Salud para los excombatientes y militares americanos*” es un ejemplo que pone de manifiesto la importancia del dolor a nivel mundial. En este sentido, en el año 2004 la *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor* (IASP) y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) consideró el alivio del dolor como uno de los derechos humanos fundamentales.

El comité de taxonomía de la IASP define el dolor como “*una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial*”. Atendiendo a la evolución temporal el dolor se puede clasificar en agudo y crónico. El dolor agudo se caracteriza por ser localizado, previsible, de reciente comienzo, duración limitada (generalmente inferior a seis meses) y, por lo general, se identifica una relación causal como una lesión o enfermedad. En cambio, el dolor crónico que en su definición inicial seguía estrictamente un criterio de temporalidad (mayor a 3-6 meses), se define actualmente como *aquel proceso álgico que persiste más allá del tiempo de curación de la lesión, sin tener con frecuencia una causa claramente identificable*.

El dolor postoperatorio (DPO) es el máximo representante del dolor agudo, siendo el más frecuente en el ámbito hospitalario. Se calcula que entre un total de 240 millones de intervenciones realizadas en el mundo y de los 40 millones de las llevadas a cabo en Europa un 20-40% de los pacientes intervenidos sufren dolor moderado-intenso¹. La *American Society of Anesthesiologists (ASA)* define el dolor agudo posoperatorio como “el dolor que está presente en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a una combinación de ambos”.

El DPO aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva generada tras la agresión quirúrgica en distintos órganos y tejidos. Los impulsos nociceptivos, al alcanzar los centros nerviosos superiores generan respuestas a nivel periférico y central.

INTRODUCCIÓN

Estas respuestas reflejan la reacción del organismo frente a la agresión y conforman la base que subyace a los problemas postquirúrgicos ligados a la presencia del dolor. A nivel periférico, la hiperactividad de las neuronas motoras y simpáticas preganglionares ocasionan alteraciones cardiovasculares, respiratorias, digestivas y urinarias como por ejemplo broncoconstricción, distensión intestinal o retención urinaria. La respuesta generada a nivel central (tronco encéfalo y centros nerviosos superiores) vehiculizada desde el asta posterior medular a través de los fascículos posteriores explican las alteraciones a nivel del sistema inmune o la hiperactividad del sistema endocrino-metabólico (el aumento de la secreción de catecolaminas, hormona adrenocorticotropa (ACTH), cortisol o aldosterona).

Finalmente, la integración de los impulsos nociceptivos a nivel de los centros corticales superiores provoca en el paciente una serie de respuestas de tipo físico y psicológico. La respuesta física predominante es de carácter evitativo, adoptando posturas antiálgicas y promoviendo la inmovilidad del paciente durante las primeras horas del postoperatorio. De índole más compleja se elabora una respuesta psicológica que puede englobar manifestaciones como el miedo o la angustia, y cuya magnitud depende no sólo de la intensidad del dolor sino también de la personalidad de cada paciente².

En relación con el nivel donde tenga lugar la cirugía y el mecanismo lesional se distinguen tres tipos de dolor: superficial o cutáneo, somático o profundo (originado en músculo, fascia, periostio y articulaciones) y visceral³.

I.1.2. Importancia del Dolor Postoperatorio.

La importancia del DPO es resultado de su alta prevalencia y de las consecuencias deletéreas derivadas de su falta de tratamiento. La prevalencia del DPO fue por primera vez descrita por Papper y cols. en 1952⁴, quienes comunicaron que el manejo del DPO era inadecuado hasta en un 33% de los pacientes. Desde entonces, aunque la prevalencia de dicho dolor sigue permaneciendo incierta, el control del DAP sigue siendo inadecuado hasta en el 50% o 70% de los casos según las series^{5,6}. En estudios más recientes, los porcentajes de aparición de DPO clínicamente significativo en las primeras 24-48 h, varían entre el 11% y el 75%⁷, predominando los valores superiores al 30%⁸.

El organismo reacciona ante la agresión quirúrgica mediante la estimulación del sistema nociceptivo, desencadenando una respuesta sistémica (endocrino-metabólica, respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal, inmunológica y en última instancia psicológica). Las repercusiones metabólicas del dolor comprenden un estado hiperglucémico, negativización del balance hidrogenado y retención hidrosalina. A nivel respiratorio la rigidez torácica derivada de un mal control del dolor ocasionaría un patrón restrictivo (alterando la ventilación-perfusión), facilitando la aparición de complicaciones respiratorias (principalmente atelectasias), y aumentando la comorbilidad y la estancia hospitalaria. A nivel cardiovascular, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (aumento de la frecuencia cardíaca, volumen sistólico, resistencias periféricas y el consumo de oxígeno) en detrimento del parasimpático, aumentaría la morbimortalidad del postoperatorio inmediato, especialmente del paciente cardiópata. La estimulación simpática a nivel digestivo contribuye a la disminución de la motilidad intestinal y, junto con el aumento de los tonos esfinterianos, predispone a complicaciones digestivas como el íleo paralítico, la intolerancia digestiva o el riesgo de broncoaspiración durante su estancia postoperatoria. La agresión quirúrgica se relaciona con una depresión del sistema inmune del paciente a expensas de una disminución de la activación linfocitaria T y B, y a un aumento de las células supresoras. Todo ello incrementaría el riesgo de infecciones perioperatorias. Finalmente, la integración de las señales nociceptivas en los centros superiores corticales puede producir ante un dolor mal controlado y según el perfil psicológico del paciente, complicaciones como trastornos del sueño (hasta en un 30% de los pacientes), miedo, angustia o trastornos depresivos⁹.

Los principales factores que influyen en la aparición, intensidad, cualidad y duración del DPO dependen del paciente, la intervención quirúrgica o de la técnica anestésica empleada:

a) Los factores emocionales, psicológicos, sociológicos o culturales del paciente son determinantes en la severidad del DPO. Una historia previa de dolor, una duración superior a seis meses del proceso álgico, haber sufrido dolor en intervenciones previas, tener una alta expectativa de sufrir dolor intenso en el postoperatorio y la ansiedad preoperatoria se correlacionan con una mayor intensidad del dolor postoperatorio¹⁰.

INTRODUCCIÓN

b) El DPO intenso depende también del tipo de intervención siendo más intenso en determinadas cirugías como la de la columna vertebral, cirugía torácica, nefrectomía, colón derecho o la ortopédica de grandes articulaciones o extremidades distales⁶.

c) El abordaje de un plan analgésico desde la inducción anestésica, aplicando los conceptos de analgesia preventiva y multimodal, junto con el conocimiento de la técnica analgésica más adecuada para cada paciente según la intervención, ayudarán a la aplicación de la terapéutica farmacológica o la técnica locorregional más adecuada, optimizando así el manejo del dolor agudo postoperatorio.

Aunque el dolor agudo sea limitado en el tiempo, su tratamiento inadecuado puede llevar a la cronificación del mismo. Se ha identificado el mal control del DAP como uno de los principales factores predictivos para desarrollo de dolor crónico postquirúrgico (DCPQ)¹¹. La incidencia de DCPQ aumenta conforme mayor es la intensidad o duración del dolor agudo postoperatorio^{12,13}.

El dolor postoperatorio se podría considerar un efecto adverso de casi cualquier cirugía, prolongando la estancia hospitalaria, aumentando los costes sanitarios, disminuyendo la calidad de vida y la satisfacción del paciente. De ahí la importancia de tratarlo de forma efectiva, específica y protocolizada.

I.1.3. Evaluación del dolor postoperatorio

El dolor debería registrarse como una constante más del paciente, al igual que el control de la temperatura o la medición de la diuresis, de forma regular y protocolizada. Dicha tarea, a veces compleja, resulta fundamental para garantizar un tratamiento adecuado del DPO. La dificultad para evaluar el dolor resulta de la complejidad que supone valorar o cuantificar un síntoma, cuyos componentes sensorial y afectivo lo convierten en una experiencia subjetiva y única, influenciada por aspectos de índole tan diversa como el perfil de personalidad, el psicopatológico u otros como el nivel educativo o cultural.

En la práctica clínica los métodos utilizados para evaluar el dolor se clasifican genéricamente en objetivos y subjetivos. La manera ideal de entender y tratar el dolor es mediante métodos de valoración objetivos o independientes al paciente. Entre las técnicas de valoración objetivas destacan la valoración por parte de un observador, la determinación de variaciones fisiológicas, tales como cambios en el sistema nervioso

autónomo o en el electromiograma. Los polimorfismos genéticos, junto con otras variables, pueden valorar la predisposición a tener alterado el umbral nociceptivo o la predisposición a la cronificación del dolor.

El mencionado componente emocional hace que los métodos de evaluación subjetivos, pero validados, sean los más utilizados tanto en el desarrollo de estudios clínicos como en la práctica diaria habitual. Los métodos verbales son técnicas específicas para recoger las vivencias y sensaciones subjetivas de los pacientes mediante manifestaciones verbales. Éstos se clasifican en:

- ***Métodos unidimensionales.*** Consideran el dolor como una entidad única, ofreciendo una valoración cuantitativa o de la intensidad del dolor. Son las más usadas en el dolor agudo por su fácil aplicación y aceptable fiabilidad. Pueden ser verbales, numéricas y analógico-visuales.
 - **Escala descriptiva verbal.** *Verbal Rating Scales (VRS).* Describen la magnitud del dolor mediante una escala de intensidad formada por cuatro o cinco categorías denominadas descriptores (dolor leve, moderado, intenso e insoportable). Destaca por su sencillez, pero es la menos fiable y reproducible.
 - **Escala numérica visual** (de 0-10 ó de 0-100). Útil en el ámbito clínico y de la investigación. Fácilmente reproducible ya que solo se necesita trazar una línea de 10 cm en un folio de papel. En los extremos de la línea se colocan los números 0 y 10 (0 –100). Esta línea ha de estar dividida en 10 partes iguales que corresponden a un nivel ascendente de intensidad del dolor.
 - **Escala visual analógica (EVA).** *Visual Analogical Scale (VAS).* Ideada por Huskinson en 1976¹⁴. Está formada por un línea recta, de 0 a 10 cm (100mm) de longitud horizontal y carente de números intermedios, con el título en un extremo de “ausencia de dolor” y en el otro de “máximo dolor imaginable”. El paciente marca sobre la línea su dolor, que se corresponderá en el reverso con una determinada cifra en centímetros que reflejan la intensidad percibida de dolor. Algunas de las ventajas de la VAS son su sensibilidad, simplicidad, reproducibilidad y universalidad. Tiene la ventaja de su empleo transcultural y la

INTRODUCCIÓN

posibilidad de un análisis estadístico paramétrico, pues se trata de una de las pocas ocasiones en que se emplean instrumentos continuos para evaluar el dolor. Explicada adecuándose a la edad y al nivel cultural del paciente para que pueda entender su empleo, es una herramienta muy fiable para la valoración de la intensidad del dolor. Por regla general se consideran puntuaciones del EVA > 70 mm como indicativos de dolor severo, entre 50-70 mm dolor moderado, EVA 40-50 mm dolor leve, y EVA < 4 que no es considerado en la mayoría de los estudios como clínicamente relevante. Se considera clínicamente significativa para los pacientes intervenidos una reducción del 30-35% del dolor postoperatorio¹⁵⁻¹⁷.

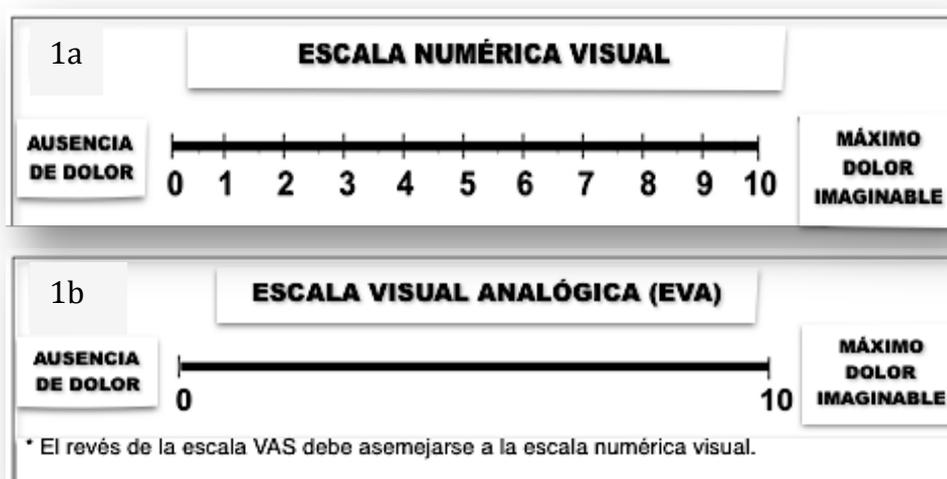


Figura 1a. Representación esquemática de la Escala Numérica Visual 1b. Escala Visual Analógica.

- **Métodos multidimensionales.** Evalúan los componentes sensoriales, afectivos, o evolutivos relacionados con el dolor. Son técnicas de valoración compleja, que miden tanto la intensidad y cualidad del dolor, como los efectos que éste produce sobre otras variables psicológicas y sociales. Muy adecuadas para valorar el dolor crónico.
 - Propuesta por Melzack en 1975, la **escala MPQ** (*Mc Gill Pain Questionnaire*) recoge 78 adjetivos distribuidos en tres grupos para la valoración global del dolor desde una perspectiva sensorial (localización,

aspectos temporales, aspectos táctiles, propiedades térmicas), afectiva (tensión emocional, signos vegetativos y miedo) y evaluativa (intensidad). La aplicación de este cuestionario requiere una media de unos 15 minutos. Existe una versión corta de sólo 15 ítems. La versión española del MPQ (MPQ-SV) es una herramienta sensible para valorar el DPO a partir de las 24 horas postintervención¹⁸.

- **Escalas de dolor neuropático.** El dolor neuropático merece una mención aparte, por su difícil manejo y valoración. Su diagnóstico de sospecha siempre debe de estar basado en la historia clínica y en la exploración sensorial. La características específicas de dicho dolor deben ser recogidas en la historia, incluyendo tanto los síntomas negativos (como hormigueo o debilidad) como los positivos (como alodinia o hiperalgesia). Contamos con varios cuestionarios específicos de dolor neuropático. Algunos de ellos resultan de utilidad para diferenciar el componente neuropático de un dolor mixto como la NPQ (*Neuropathic Pain Questionnaire*), la escala LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) o el DN4 (*Douleur Neuropathique en four questions*). El cuestionario Pain-Detect es una de las escalas más recientes para la valoración del dolor neuropático. Ideada por Freynhagen en 2007 fue validada al español¹⁹ en 2012. Su fácil uso y alta fiabilidad, con una sensibilidad y especificidad superior al 80%, la hacen ideal para la atención en el centro de salud o para estudios de dolor postoperatorio. Consiste en una escala de nueve descriptores rellena por el propio paciente, que en el caso de nuestro estudio evaluamos en el preoperatorio, para analizar las características basales de dicho dolor, y en el tercer día postoperatorio.

I.1.4. El dolor en la cirugía de raquis

La estenosis del canal lumbar (ECL) afecta a más de 200.000 adultos en Estados Unidos y constituye la indicación más frecuente para la realización de artrodesis lumbar en mayores de 65 años²⁰. La degeneración del disco intervertebral puede dar lugar a una relativa inestabilidad inicial e hipertrofia de los procesos articulares o facetas, así como a una hipertrofia del ligamento amarillo que puede terminar comprometiendo al

INTRODUCCIÓN

contenido neurovascular del canal espinal manifestándose clínicamente como claudicación neurógena intermitente. La ECL puede llegar a ser invalidante, cursando clásicamente con dolor en la zona baja de la espalda o de las extremidades inferiores. La sintomatología empeora con la bipedestación, al andar o con la extensión del eje raquídeo y característicamente se alivia al relajar el espacio raquídeo con la flexión de la columna sobre la pelvis.

El tratamiento de estos pacientes en una primera fase recae en la aplicación de medidas no quirúrgicas (fármacos analgésicos de mecanismos dual tanto para dolor nociceptivo como neuropático, fisioterapia o rehabilitación, modificaciones en el estilo de vida e infiltraciones epidurales). No existe evidencia de la superioridad de unas medidas conservadoras sobre otras según algunos estudios clínicos²¹. Una vez agotadas las medidas conservadoras, o cuando el dolor radicular de miembros inferiores o la claudicación neurógena condicionan la calidad de vida del paciente, parece estar indicada la cirugía, realizándose descompresión mediante laminectomía con o sin fusión o artrodesis lumbar.

El control del DAP en pacientes sometidos a cirugía mayor de columna, sigue siendo un desafío para el anestesiólogo. El dolor severo originado por la incisión y la manipulación de tejidos profundos (osteo-tendinosos, muscular, radicular, etc.), conduce a un estado de sensibilización nociceptiva que se expresa como hiperalgesia. Además, en este tipo de intervenciones es frecuente la administración de remifentanilo, un potente agonista- μ de vida media ultra-corta, que permite adecuar el estado anestésico oscilante, facilitando su mantenimiento y el despertar precoz. Sin embargo, la infusión intraoperatoria de remifentanilo tiene como efecto adverso la aparición de hiperalgesia, lo que dificulta y complica el control postoperatorio del dolor²².

I.1.5. Sistemas de analgesia controlada por el paciente (PCA)

El primer dispositivo de analgesia controlada por el paciente surge de la necesidad de desarrollar un sistema de administración de analgesia basado en: (1) las observaciones de *Marks and Sachar*²³ sobre el déficit de calidad, cantidad y seguridad de los tratamientos hospitalarios mediante opioides a mediados de los 70s; (2) el primer

modelo teórico de analgesia controlada por el paciente elaborado por Phillip Sechzer en 1968²³ y (3) el mejor conocimiento de los principios que rigen la variabilidad farmacodinámica interindividual y del estrecho perfil de los opiodes en su ventana terapéutica para conseguir la concentración analgésica mínima eficaz (CAME) en los tratamientos con opioides²⁴.

La analgesia controlada por el paciente o PCA (*Patient Controlled Analgesia*) constituye una práctica muy extendida en el manejo del dolor postoperatorio que, a diferencia de la terapia convencional (*bolo* a demanda), mantiene niveles plasmáticos estables y eficaces (rango terapéutico) de analgésico sin riesgo de sobre- o infradosificación (Nivel de Evidencia 1-Cochrane). Esta técnica se basa en el uso de una bomba de infusión intravenosa (IV) controlada por un sofisticado microprocesador que permite pre-programar la auto-administración de pequeñas y frecuentes dosis de un analgésico, comúnmente un opiáceo, cuando el paciente pulsa un botón.

La auto-administración permite al paciente satisfacer sus necesidades individuales, sintiéndose partícipe del control constante de su dolor, lo que contribuye a mitigar su ansiedad perioperatoria. La creencia popular descrita en muchos textos y publicaciones de la que la PCA-IV conseguía reducir la dosis total analgésica^{24,25} y consecuentemente las complicaciones asociadas a opiáceos (principalmente las náuseas y vómitos postoperatorios -NVPO-, la sedación y/o depresión respiratoria) ha sido contrastada por un reciente metanálisis²⁵ que defiende no haber diferencia en el consumo de opioides mediante el sistema PCA en relación a los sistemas tradicionales “a bolos”. Sin embargo, si que existen otras mejoras ligadas al dispositivo, como la mayor eficacia analgésica, la satisfacción referida del paciente²⁶ y la recuperación de la función respiratoria, evitando la exacerbación del dolor a la movilización y permitiendo la actividad precoz^{27,28}.

INTRODUCCIÓN

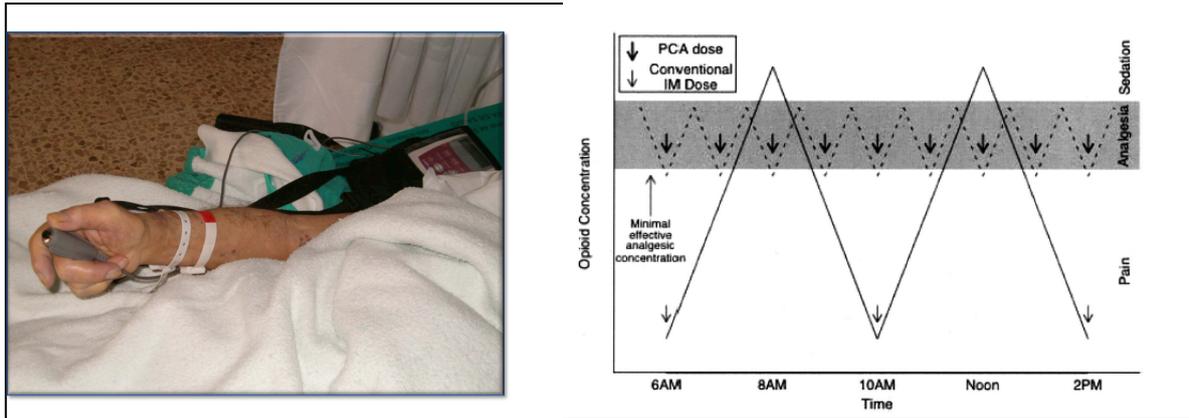


Figura 2. Gráfico correspondiente al pulsador del dispositivo PCA y a la capacidad de dicho sistema de mantenerse más tiempo en rango terapéutico con menos efectos secundarios.

Actualmente, los dispositivos PCA permiten dos modalidades de analgesia: sólo *bolo* a demanda (una dosis prefijada se auto-administra intermitentemente), y perfusión basal (administración continua a velocidad constante) añadida al *bolo* a demanda.

La seguridad implícita de la PCA IV en la modalidad sin perfusión continua, se basa en la existencia de un bucle de retroalimentación negativa; mediante esta premisa cuando se experimenta dolor la medicación analgésica es autoadministrada y, cuando aquél disminuye, no habrá dispensación disminuyendo el consumo analgésico y además aumentando el tiempo en rango terapéutico del fármaco administrado²⁸.

Muchos estudios señalan que la infusión basal es problemática incluso a dosis de 0,5mg/h²⁹, ya que al carecer del mecanismo de retroalimentación negativa característico de la PCA pura, aumenta el consumo analgésico y la incidencia de depresión respiratoria, sin aportar una clara mejora de la analgesia, del patrón de sueño postoperatorio, o de los perfiles de recuperación^{26,28}.

La analgesia opioide es la opción fundamental para el tratamiento del DPO, considerándose la morfina el opioide de elección para la PCA-IV. La morfina, un opioide natural, es un agonista con alta afinidad por el receptor opioide del subtipo *mu*, el cual ejerce sus efectos principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, aunque existen evidencias de su interacción con receptores en diversos tejidos³⁰. El manejo del dolor agudo postoperatorio está limitado por los efectos adversos de los opioides (incluida la morfina), tales como sedación o depresión respiratoria; mientras que las NVPO representan los de mayor prevalencia y llegan a

poder causar, en ocasiones, complicaciones graves como neumonitis por aspiración, dehiscencia de sutura quirúrgica, hemorragia, enfisema subcutáneo o incluso neumotórax³¹ (*ver apartado I.1.61 opioides*). Tales efectos secundarios afectan al bienestar del paciente, requieren cuidados adicionales del personal de enfermería y prolongan la recuperación en la Unidad de Reanimación Postanestésica (URPA) y el tiempo de hospitalización³². Recientemente la investigación de regímenes de analgesia multimodal que optimicen el manejo del dolor postoperatorio no ha revelado resultados concluyentes y consistentes, debido en parte al gran número de variables (tipo cirugía, diferentes combinación de analgésicos, dosis, técnicas etc.)^{26,33}. El empleo adyuvante de dosis bajas de ketamina, en PCA-IV combinada con morfina, reduce el dolor postoperatorio y el consumo de mórficos³⁴⁻³⁵ dosis que no suelen asociarse a manifestaciones psicóticas³⁷.

En comparación con los regímenes analgésicos tradicionales a demanda, la PCA intravenosa optimiza la administración de analgésicos opioides y minimiza los efectos de la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica entre pacientes proporcionando una analgesia postoperatoria superior, ligada a una mayor satisfacción del paciente²⁸; sin embargo no está claro si puede proporcionar beneficios económicos. A día de hoy, no existen datos concluyentes en estudios de coste efectividad que incluyan no sólo los datos materiales (dispositivos, fármacos o fungibles) sino también aquéllos derivados de los efectos adversos. La utilización de este dispositivo parece descargar de trabajo al personal de enfermería (Nivel Evidencia II), ya que el microprocesador de la PCA maneja la auto-administración pre-programada por el investigador, recoge y almacena los datos derivados^{38,39}.

Un dispositivo PCA puede programarse para distintas variables, como la dosis de demanda (dosis bolo), el intervalo de cierre y la infusión basal. La dosis bolo es esencial para la eficacia analgésica de la PCA intravenosa, ya que una dosis de demanda insuficiente puede dar lugar a una analgesia inadecuada, mientras que una dosis excesiva puede causar una mayor incidencia de efectos secundarios indeseables. Aunque la dosis a demanda óptima no está clara, los datos disponibles sugieren que para la morfina es de 1 mg⁴⁰. El número registrado de dosis bolo incluyendo aquéllos no administrados por encontrarse fuera del tiempo de cierre resulta un buen indicador de que el dolor del paciente no está controlado y que debemos ampliar la magnitud del bolo o del tiempo de cierre. El intervalo de cierre (*lockout interval*) es un mecanismo de

INTRODUCCIÓN

seguridad que limita en el tiempo el número de bolos permitido, evitando la sobredosificación inadvertida y la sedación excesiva. Un intervalo de cierre demasiado largo puede dar lugar a una analgesia inadecuada y disminuir la eficacia de la PCA. Un intervalo demasiado corto permite al paciente autoadministrarse otra dosis de demanda antes de sentir el efecto analgésico completo de la dosis previa, y puede contribuir a un aumento de los efectos secundarios relacionados con la medicación. En esencia, el intervalo de cierre es una característica de seguridad de la PCA y, aunque el intervalo óptimo no se conoce en la mayoría de los estudios varía entre 5-11 minutos⁴¹; los cambios dentro de este rango parecen no influir sobre la eficacia analgésica ni en los efectos secundarios.

La incidencia de efectos secundarios de la PCA iv de opioides no parece diferir de la subcutánea. La frecuencia de depresión respiratoria asociada a la PCA es baja (<0,5%) siendo mayor la apreciada tras administración de opioides sistémicos o neuroaxiales. Ésta se reducirá si se cumplen los criterios de exclusión y contraindicaciones, y se intenta controlar al máximo los errores de administración o programación.

Recientemente la *American Pain Society* ha publicado unas guías prácticas sobre el manejo del dolor postoperatorio acompañadas de grados de recomendación^{7,42}. El panel de expertos expone en las recomendaciones número 12 y 13 que: 1) la analgesia administrada en PCA sea usada por vía parenteral (recomendación fuerte, grado de evidencia moderado) en pacientes hospitalizados siempre que necesiten analgesia durante unas horas, y tengan suficiente capacidad cognitiva para entender el mecanismo del dispositivo PCA; 2) no se recomienda la perfusión continua rutinaria de opioides en PCA en pacientes que nunca los hayan tomado con anterioridad, resaltando la importancia de las PCA sin perfusión continua. Dichas perfusiones continuas aumentan la probabilidad de desarrollar efectos secundarios sin mejorar la analgesia, por lo que se hace fundamental la vigilancia de estos pacientes en los plantas hospitalarias durante el tiempo postoperatorio.

I.1.6. Farmacología de los opioides en el dolor postoperatorio

I.1.6.1. Analgésicos opioides

Los primeros usos de los opioides datan de la Antigua Mesopotamia, donde se confirmaron los primeros vestigios de la utilización de opiáceos como analgésicos o para fines lucrativos. Fue en 1806 cuando el químico alemán *Friederich Sertürner* aisló por primera vez el principio activo de la morfina, cuyo nombre hacía referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños⁴³.

Se engloban dentro del término “*opioide*” a aquel grupo de sustancias con efectos analgésicos y sedativos similares a la morfina. El término “*opiáceo*” se acuñó inicialmente para definir cualquier derivado natural del jugo de la adormidera (*Papaver somniferum*) entre los que se encuentran la morfina y la codeína. Surgen posteriormente una serie de derivados opioides, que permiten clasificarlos en naturales (morfina y codeína), semisintéticos (oxicodona o hidromorfona) y sintéticos (tramadol, tapentadol, metadona, meperidina, fentanilo o remifentanilo).

En la actualidad los opioides continúan siendo la piedra angular del tratamiento del dolor agudo moderado o severo. Se consideran opioides menores o “débiles” aquellos con efecto techo, es decir, los que a partir de una cierta dosis no conseguirán mayores efectos analgésicos pero si multiplicarán los efectos adversos. Entre éstos se encuentran el tramadol o la codeína. Para el tratamiento del dolor postoperatorio intenso originado en estructuras profundas o viscerales son ideales los opioides mayores (morfina, fentanilo, meperidina, metadona, oxycodona o buprenorfina).

Los opioides proveen analgesia mediante su fijación a receptores específicos distribuidos a lo largo del sistema nervioso, desde la periferia hasta la corteza cerebral pasando por la médula espinal y el troncoencéfalo. Los opioides proporcionan analgesia mediante la unión y activación a receptores específicos, los cuales tienen ligandos naturales y endógenos (endorfinas, encefalinas, dinorfina). Existen tres subtipos clásicos de este receptor denominados mu, delta y kappa, que la IUPHAR (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) denomina MOP(μ), KOP(κ) y DOP(δ)⁴³. Hoy en día se sabe que cada receptor es producto de un sólo gen OPRM1(μ), OPRK1(κ),

INTRODUCCIÓN

OPRD1(δ). Gracias a los avances en las técnicas de biología molecular se identificó un nuevo y cuarto receptor opioide llamado ORL-1(*opioid receptor like-1*) cuyo ligando endógeno la nociceptina/orfanina Q (N/OFQ) fue identificado de forma simultánea por los grupos de investigación independientes de Butour y Chung^{44,45}. Las acciones y características principales de cada receptor opioide son representadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación esquemática de receptores opioides. Modificada de Rang y cols.⁴⁶.

<i>EFEECTO CLÍNICO Y LIGANDOS ENDÓGENOS</i>	<i>SUBTIPO DE RECEPTOR.</i>			
	<i>MOP(μ)</i>	<i>KOP(κ)</i>	<i>DOP(δ)</i>	<i>NOP(N/OFQ)</i>
<i>Analgesia supraespinal.</i>	√√√	X	X	X
<i>Analgesia espinal</i>	√√	√	√√	√√
<i>Depresión respiratoria</i>	√√√	X	√	X
<i>Euforia</i>	√√√	X	X	X
<i>β-endorfinas</i>	√√√	√√√	√√√	X
<i>Dinorfina-A</i>	√√	√√√	√	√
<i>Encefalina</i>	√	X	√√√	X
<i>N/OFQ</i>	X	X	X	√√√

N/OFQ: Nociceptin orfanina FQ; X: sin afinidad-no efecto; √√√: alta afinidad/gran efecto; √√: intermedia afinidad o efecto; √: baja afinidad o efecto.

En la práctica clínica, desde el punto de vista analgésico parece que el receptor MOP tiene un papel más relevante que el DOP o el KOP.

En nuestro país se dispone a día de hoy de los siguientes opioides para consumo analgésico en el dolor postoperatorio: morfina, oxicodona, fentanilo, remifentanilo y tramadol.

La morfina constituye el *gold-standar* de los opioides usados en el dolor postoperatorio administrada en PCA, bolos o perfusión continua. La dosis por vía endovenosa varía entre 0,2-1mg/kg. Este agonista mu de referencia también presenta una adecuada absorción oral, pero su biodisponibilidad variable hace que sea necesaria la individualización y el seguimiento en su prescripción. Su metabolismo hepático mediante glucuronidación genera sus dos metabolitos principales: glucurónido-3-

morfina y glucurónido-6-morfina, éste último de cierta acción analgésica y de eliminación renal que habrá que tener en cuenta en pacientes con fallo renal.

El clorhidrato de oxicodona es un agonista opioide puro para los receptores μ y κ . Con proporción equianalgésica es 2:1 para la morfina. Su presentación oral se caracteriza por su liberación bifásica gracias a su preparación galénica distribuida en una capa externa y una matriz hidrófoba interna. Presenta una biodisponibilidad oral del 60% y una metabolización hepática hacia norxicodona y oximorfona, siendo este último hasta 10 veces más activo que la morfina, aunque de baja repercusión clínica. Se elimina aproximadamente en un 15% por vía renal de forma inalterada. La semivida de eliminación de la oxicodona es de 2-8 horas para la forma de liberación sostenida⁴³.

El fentanilo se caracteriza por su liposolubilidad, su alta potencia (hasta 100 veces superior a la morfina), corta duración y rápido inicio de acción. Este agonista μ se metaboliza en el hígado vía enzima CYP3A4 y su metabolito, el norfentanilo es inactivo. Aproximadamente el 75% de la dosis administrada se excreta en la orina dentro de las 24 horas y sólo el 10% de la dosis se elimina como droga inalterada. En el dolor postoperatorio el fentanilo se ha administrado por vía endovenosa en bolus, perfusión continua 20-50mcg/h, PCA, vía epidural como coadyuvante de anestésicos locales, y recientemente, aunque sólo puntualmente por su potencial adictógeno, por vía intranasal y por vía transmucosa.

El remifentanilo se presenta como un opioide de potencia similar al fentanilo. La vida media de eliminación extremadamente corta (9,5 +/- 4 minutos) le confiere a este opioide su característica rápida eliminación tras el cese de su administración. Su metabolización mediante colinesterasas no específicas en diferentes tejidos es otra de sus peculiaridades. El uso de remifentanilo para mantenimiento analgésico es frecuente durante el intraoperatorio por la comodidad que suponen su favorable farmacocinética y farmacodinamia. Además, su corta vida media tras infusiones continuas, hace que el remifentanilo pueda mantenerse en perfusión durante toda la cirugía para proveer analgesia y estabilidad hemodinámica sin el riesgo de retraso en el despertar o depresión respiratoria tras su cese.

El tramadol tiene un mecanismo de acción dual, por un lado, se comporta como agonista no selectivo sobre los receptores opioides clásicos (MOP, DOP, KOP) siendo mayor su afinidad por los receptores MOP, y por otro es un inhibidor de la recaptación

INTRODUCCIÓN

de noradrenalina. Su equipotencia con la morfina es 1:10 a favor de la morfina. La dosis intravenosa de tramadol para dolor postoperatorio se estima en unos 1-1,5 mg/kg hasta una dosis máximas de 600mg/día en ocasiones asociada a náuseas y vómitos por descarga serotoninérgica. Se absorbe de forma oral hasta en un 90%, y posee una biodisponibilidad de hasta el 70%. Se metaboliza vía hepática y se han identificado hasta siete metabolitos que se eliminan finalmente por vía renal.

I.1.6.2. Efectos indeseables derivados de los opioides.

El uso de opioides en el período perioperatorio para el control del dolor moderado-severo está bien establecido, sobre todo cuando no pueden usarse técnicas locorreregionales (analgesia neuroaxial, bloqueos nerviosos...). Pero de su utilización se derivan ciertos efectos secundarios, entre los que se describen clásicamente el estreñimiento, las náuseas y vómitos, el prurito, la retención urinaria o la depresión respiratoria. Otros, no tan conocidos en la práctica clínica constituyen la triada de tolerancia, dependencia e hiperalgesia inducida por opioides (HIO)(*ver apartado I.1.6.*).

A nivel cardiovascular los opioides, en general, se comportan como depresores cardíacos por su efecto vagomimético, manifestándose un descenso de la frecuencia cardíaca. La única excepción a dicha norma es la meperidina que por su efecto antimuscarínico intrínseco podría aumentar la frecuencia cardíaca en reposo. La morfina a grandes dosis induce una reducción del tono simpático disminuyendo el retorno venoso, el gasto cardíaco y finalmente, la presión arterial. En ocasiones, detrás de la hipotensión tras la administración de morfina existe una liberación histamínica³⁰. La bradicardia inducida por morfina tiene un origen multifactorial probablemente por estimulación del núcleo vago medular y por otra parte por acción directa sobre el sistema de conducción cardíaca. En ciertos pacientes susceptibles (sexo femenino, predisposición genética, insuficiencia hepática, hipopotasemia o toma de otros fármacos con similares efectos secundarios) la metadona puede llegar a aumentar el QT, provocando *torsades des pointes* y paro cardíaco⁴⁷.

A nivel respiratorio, los opioides son responsables de una disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen tidal ventilatorio, de forma dosis-dependiente, por acción directa sobre receptores opioides mu y delta situados en las neuronas de los núcleos respiratorios bulboprotuberanciales.

La depresión respiratoria, definida como “la disminución de la respuesta central ventilatoria a la hipocapnia” resulta el efecto adverso más grave de la utilización de opioides. A pesar de las precauciones en el uso y administración de opioides, como la titulación cuidadosa o el empleo de bombas de PCA, sus consecuencias pueden ser fatales. Entre los indicadores clínicos que deben de hacer sospechar el inicio de una depresión respiratoria se encuentran una sedación excesiva o la depresión de la saturación de oxígeno (SpO₂) en las primeras horas del postoperatorio o de forma más fiable pero menos frecuente la monitorización del carbónico espirado (ETCO₂). En caso de hipoxemia clínica es necesario un manejo básico de la vía aérea para la administración de oxígeno y asegurarse de la disponibilidad de naloxona a dosis de 10µg/Kg⁴⁸.

A nivel gastrointestinal, destacan el íleo y las náuseas o vómitos que, junto con la somnolencia, constituyen los efectos secundarios más prevalentes derivados de la toma de opioides. Parece ser que los opioides disminuyen el peristaltismo y aumentan el tono del esfínter pilórico y de la válvula ileocecal por la presencia de receptores opioides μ a nivel central y periférico (plexo mientérico y submucoso intestinal). La frecuencia y la importancia atribuida dada por los pacientes hace necesario su tratamiento concomitante con reblandecedores de heces, agentes osmóticos o laxantes. Al no disponerse con garantías de la vía oral durante el postoperatorio inmediato, la formulación combinada de oxicodona de liberación prolongada junto con naloxona para evitar dichos efectos no resulta adecuada para dichos pacientes. (*ver apartado I.1.6.4*) .

A nivel genitourinario, la relajación del músculo detrusor de la vejiga, la consecuente disminución del tono y de la capacidad vesical, junto con la dificultad del vaciamiento por aumento en el tono esfinteriano puede llevar a la retención urinaria. Cuando es derivada del uso de opioides su etiología presenta un origen central y periférico. Aunque con antagonistas opioides como la naloxona o la metilnaltrexona responden hasta un 100% de los casos⁴⁹ .

A nivel del sistema nervioso central el uso de opioides puede conllevar efectos tan variados como sedación, deterioro cognitivo o neuroexcitación. La sedación es uno de los síntomas más frecuentes y puede servirnos de alerta precoz previamente a la aparición de depresión respiratoria. El deterioro cognitivo o el delirio son más prevalentes tras el uso de meperidina por su función anticolinérgica y por la

INTRODUCCIÓN

acumulación de metabolitos opioides en caso de función renal comprometida o en ancianos. En relación al riesgo de delirio y/o cambios en la función cognitiva con diferentes opioides administrados vía PCA, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de confusión entre la morfina y fentanilo, sin embargo se objetivó una menor disminución de la función cognitiva con fentanilo^{50,51}.

El prurito inducido por opioides es un efecto secundario común, más aún si éstos son administrados por vía neuroaxial. Su distribución es característica sobre la cara, cuello y pecho. En su tratamiento resultan parcialmente eficaces la administración de antihistamínicos como la difenhidramina, seguramente porque el mecanismo fisiopatológico no sea mediado totalmente por histamina. De hecho, el único tratamiento eficaz contrastado es la administración de antagonistas opioides como la naloxona en bolo o la perfusión continua (2-5 mg/kg/h), lo que apunta a un papel directo de los receptores opioides en la etiopatogenia de este proceso. Existen casos comunicados de alivio del prurito con propofol. El uso de antagonistas 5HT3 reduce su incidencia aplicándose como estrategia preventiva tras la administración de opioides neuroaxiales⁵².

I.1.6.3. Tolerancia e Hiperalgia inducida por opioides

I.1.6.3.1. *Introducción e implicaciones clínicas*

El creciente uso de opioides en la actualidad ha hecho de su manejo un aspecto de vital importancia para el médico. Su exponencial consumo va de la mano de, en ocasiones, un uso incorrecto, abuso o adicción (al que la literatura cataloga de posible epidemia), la aparición de efectos adversos y al mismo tiempo la pérdida de eficacia en tratamientos crónicos⁵³. La pérdida de efectividad analgésica en tratamientos con opioides puede verse mermada por dos procesos: la tolerancia y la hiperalgia inducida por opioides (HIO).

Las referencias históricas sobre estos dos fenómenos se remontan al siglo XIX, cuando se describió en el artículo “*On the abuse of hypodermic injections of morphine*” (Albutt, 1870) que la morfina puede provocar un curioso estado de dolor perpetuo. Sólo unos años después, en 1880, Rossbach sugiere que cuando la dependencia a opioides determina una enfermedad en sí misma, pueden aparecer efectos paradójicos como

alteraciones del sueño, hiperestesia, irritabilidad, o neuralgia. Mediante este fenómeno de sensibilización paradójica⁵⁴, denominado HIO, un paciente bajo tratamiento con opioides se haría con el tiempo más sensible a ciertos estímulos dolorosos. Este aumento de sensibilidad es un fenómeno definido, distintivo y nuevo que puede ser similar o diferente al dolor subyacente originario⁵⁴⁻⁵⁹.

La HIO es definida como un estado de sensibilización nociceptiva causada por la exposición a opioides. Este tipo de hiperalgesia es conocida también en la literatura como *sensibilidad alterada al dolor inducida por opioides*, *hiperalgesia opioide*, *dolor paradójico inducido por opioides*, entre otros⁵⁹.

La HIO se presenta clínicamente como un empeoramiento del dolor en pacientes que reciben dosis altas de opioides, incluso tras escalar la dosis y se caracteriza por^{61,62} la aparición de un dolor de cualidades diferentes al originario: de diferente localización, difuso, pobremente definido, extendiéndose frecuentemente más allá de su síndrome doloroso original, y acompañado frecuentemente de cambios en la tolerabilidad, con hiperalgesia (aumento de la sensibilidad ante un estímulo doloroso) y alodinia (dolor provocado ante estímulos normalmente no dolorosos). Este dolor puede ir acompañado o seguido por características neuroexcitatorias generalizadas tales como agitación, mioclonías multifocales, convulsiones e incluso delirio. La HIO se ha descrito tanto tras la administración aguda como crónica de opiáceos mayores de diferente clase, como remifentanilo, fentanilo o morfina. Su aparición subaguda en el postoperatorio inmediato tras una cirugía, generalmente con remifentanilo intraoperatorio a altas dosis⁶³, aumentaría el consumo de analgésicos y sus efectos adversos, modificando negativamente los estándares de satisfacción y la estancia hospitalaria⁵⁵⁻⁶⁰. Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta quedan reflejados en la Tabla 2.

Por otra parte, la tolerancia a opioides constituye un concepto farmacológico manifestado como una pérdida progresiva de la respuesta ante un fármaco, requiriendo por consiguiente aumentos de la dosis necesaria para conseguir un mismo efecto (desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta). Hablamos por tanto de una tolerancia farmacodinámica.

Clínicamente tanto la tolerancia como la HIO representan dos caras de una misma moneda (Tabla 3). Aparece por tanto, en ocasiones, un problema para el médico cuando hay que discernir entre las dos entidades ya que nos encontramos ante dos mecanismos

INTRODUCCIÓN

farmacológicos distintos (tolerancia e HIO) pero con un mismo resultado neto, la pérdida de eficacia analgésica de una dosis previa de opioides⁶³.

Además, existen similitudes en los mecanismos fisiopatológicos que rigen ambos procesos: la colecistoquinina (CCK) aparentemente contribuye en los cambios que modulan las vías descendentes, así como también comparten mecanismos celulares comunes relacionados con el receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato)^{61,62}.

Entre los distintas entidades clínicas que pueden causar este aumento del dolor referido por el paciente se tendrán en cuenta la dicotomía tolerancia-hiperalgesia, la dependencia física, la abstinencia o una posible progresión del proceso de base (red flags).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales con Hiperalgesia Inducida por Opioides. Modificada de Chang 2007⁵⁵.

<i><u>Diagnóstico</u></i>	<i><u>Características clínicas</u></i>	<i><u>Inicio</u></i>	<i><u>Respuesta al tratamiento con opioides</u></i>
<i><u>HIO</u></i>	Aumento paradójico del dolor asociado con hiperalgesia y alodinia. Dolor difuso, en diferente localización.	Rápido o gradual	El dolor empeora.
<i><u>Tolerancia a opioides</u></i>	Dolor persistente y localizado. La tolerancia puede ocurrir tanto para los efectos adversos como para el efecto analgésico	Gradual	El dolor mejora
<i><u>Progresión de la enfermedad</u></i>	El dolor progresivamente aumenta a pesar de los opioides. El dolor puede extenderse en localización y región.	Gradual	El dolor mejora
<i><u>Adicción a opioides</u></i>	Alteración del control y del comportamiento. Acompañado o no del dolor.	Gradual	El dolor puede mejorar pero no siempre el comportamiento.
<i><u>Pseudoadicción a opioides</u></i>	Característicamente ocurre en pacientes infratratados, y que buscan los opioides como alivio del dolor. Dolor en la localización original	Variable	El dolor mejora
<i><u>Síndrome de abstinencia por opioides</u></i>	Caracterizado en la primera fase por una respuesta simpaticomimética (TC,HTA y sudoración). A veces cuadro pseudogripal con dolor	Abrupto	El dolor mejora.

	abdominal y diarrea. Hipersensibilidad al dolor y probable extensión de la localización.		
<u>Dependencia psicológica</u>	Caracterizado por un estado de adaptación al uso crónico de opioides, que resulta en tolerancia e incluso abstinencia en caso de reducción de dosis o retirada. Dolor en la localización original	Gradual	El dolor mejora.

Los pacientes con HIO sufren una sensibilización de las vías pronociceptivas en el SNC, y aplicar una escalada de dosis podría paradójicamente agravar el mecanismo de base y empeorar el dolor del paciente. De hecho, al incrementar la dosis sólo aumentaremos el dolor y, a la inversa, el dolor mejorará reduciendo o cambiando el opioide o con la administración de fármacos que interaccionen sobre su patofisiología (receptor NMDA)^{52,64}.

Tabla 3. Diagnostico diferencial HIO y tolerancia. Modificado de Lee 2011⁶⁰.

<i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL TOLERANCIA E HIO.</i>			
		<i>Tolerancia a opioides</i>	<i>HIO (Hiperalgnesia inducida por opioides)</i>
<i>Factores de riesgo</i>	Duración de la exposición a opioides	<i>Exposición larga (crónica)</i>	<i>Puede ser larga (crónica) o corta (exposición puntual)</i>
	Escalada de dosis	<i>Lenta (semanas o meses)</i>	<i>Puede ser lento, pero típicamente rápida.</i>
<i>Características clínicas</i>	Naturaleza y localización del dolor	<i>Mismas características que el dolor original</i>	<i>Generalmente más difuso que el original</i>
	Cualidad del dolor	<i>Mismas características que el dolor original</i>	<i>Cambios respecto al original (alodinia, hiperalgnesia.)</i>
	Sensibilidad dolorosa	<i>Sin cambios</i>	<i>Aumentada</i>
	Umbral doloroso	<i>Sin cambios</i>	<i>Disminuido</i>
	Características clínicas adicionales	<i>Sin cambios</i>	<i>Pueden estar presentes cambios neuroexcitatorios (agitación, mioclonías, convulsiones e incluso delirio)</i>
<i>Mecanismo fisiopatológico</i>		<i>Atenuación del sistema antinociceptivo (primariamente participando células y receptores)</i>	<i>Exaltación del sistema pronociceptivo (papel del NMDA, CCK , RVM)</i>

INTRODUCCIÓN

<u>Manejo</u>	Efecto de añadir opioides.	<i>Al menos temporalmente alivio del dolor</i>	<i>Típicamente el dolor aumenta, especialmente con una rápida escalada de la dosis.</i>
	Efecto de añadir fármacos coadyuvantes (Ketamina...)	<i>Puede ser útil</i>	<i>Útil a menudo</i>
	Elementos clave en su manejo	<i>Asegurar una adecuada dosis de opioides para sobrellevar la tolerancia al menos temporalmente. Adicionalmente metadona o la rotación de opioides puede ser útil. Los coadyuvantes como la ketamina pueden ser útiles</i>	<i>Evitar escalar la dosis. El uso de ketamina o NMDA resulta prometedor.</i>

1.1.6.3.2. Mecanismos y fisiopatología de la hiperalgesia inducida por opioides

Está generalmente aceptado que la HIO es el resultado de cambios neuroplásticos en el sistema nervioso periférico y SNC que llevan a una sensibilización sobre las vías pronociceptivas. Entre los numerosos mecanismos postulados para explicar la HIO destacaremos aquellos que involucran al sistema glutaminérgico central, las dinorfinas espinales, la facilitación descendente, mecanismos genéticos, la disminución en la recaptación de ciertos neurotransmisores y, por último, la exaltación de la respuesta nociceptiva.

De todos ellos el sistema glutaminérgico central es considerado el mecanismo pronociceptivo más relevante en el desarrollo de HIO. La capacidad del MK801 (antagonista del receptor NMDA), arroja nuevas evidencias sobre la vinculación del NMDA con el desarrollo de estados hiperalgésicos⁶⁵⁻⁶⁷. Algunos estudios han documentado que la hiperalgesia es el resultado del aumento de neurotransmisores excitatorios como la CCK, liberados desde neuronas en la médula rostral ventromedial (RVM) y de la activación de las vías espinales que provocan una *up-regulation* de estas dinorfinas. Ambas sustancias actúan como agentes pronociceptivos⁶⁸.

En el entorno perioperatorio, la sensibilización nociceptiva por estímulos periféricos nocivos y la HIO, constituirían procesos fisiopatológicos establecidos durante y después de la intervención, lo que favorece la aparición de dolor postoperatorio agudo y

conlleva la necesidad de administrar opiáceos mayores en esta fase. Se ha sugerido que ambos procesos compartirían aspectos comunes en los que estaría implicado principalmente el receptor glutamatérgico NMDA^{63,67,9-72}. La liberación de glutamato por aferencias nociceptivas en respuesta a estímulos nocivos intensos y/o prolongados, lesión tisular e inflamación local, activaría al receptor NMDA, como mecanismo de sensibilización central nociceptiva^{73,74}.

Por su parte, la activación del receptor opioide μ inicia una cascada de eventos comenzando con la translocación de la PKC (Proteína Kinasa C) del citosol a la membrana, lo que permite que el receptor NMDA funcione como canal ligando-dependiente al eliminar el bloqueo voltaje-dependiente del Mg^{2+} . El desplazamiento del Mg^{2+} favorece el influjo de Ca^{2+} , a pesar de la hiperpolarización producida por activación del receptor μ y la escasa liberación presináptica de glutamato por el nociceptor^{55,69-71}.

Aunque se han propuesto otras neuroadaptaciones pronociceptivas^{58,59,75}, el papel fisiopatológico del receptor NMDA explica en parte el efecto analgésico preventivo de la administración de antagonistas del receptor NMDA como la ketamina, ya que podrían bloquear la cascada intracelular que condiciona la aparición de sensibilización a estímulos nocivos intensos o repetitivos, y la HIO^{22,76}. Interesantemente, ensayos *in vitro* muestran que el remifentanilo activa directamente al receptor NMDA⁷⁷.

Por otro lado, existen evidencias de que la farmacocinética podría desempeñar un papel no considerado hasta ahora en la fisiopatología de la HIO. Son varios los estudios sobre la P-glicoproteína, transportador no selectivo, que sería capaz de controlar los niveles de opioides mediando el flujo de fármacos que pasan la barrera hematoencefálica. Este hallazgo es importante en el sentido de que, la afectación de la función de la P-glicoproteína aumentaría los niveles cerebrales de morfina, lo cual se relaciona de forma inversamente proporcional con HIO. La inhibición genética de la P-glicoproteína mediante la delección de los genes *abcb1a/1b* en ratones podría modular la HIO⁷⁸.

Aunque existe evidencia contrastada de la existencia de hiperalgesia inducida por opioides en ciencias básicas los resultados de los estudios clínicos arrojan resultados dispares.

INTRODUCCIÓN

- *Evidencia de hiperalgesia inducida por opioides en estudios experimentales*

Recientemente se ha descrito en más de 90 publicaciones la HIO en varios modelos animales⁶³. En esta línea, el equipo de Angst y cols. proponen un modelo para HIO considerándolo un proceso neurobiológicamente multifactorial⁶³.

Mao⁶⁹ ha documentado la existencia de HIO en animales de laboratorio comparando efectos dosis-respuesta, antes y después, de la administración de un opioide. Se observa una reducción del umbral de base nociceptivo tras la administración crónica de morfina (periférica o intratecal)^{65,79}, de bolos de fentanilo⁸⁰ y con dosis repetidas de heroína^{76,78}.

- *Evidencia clínica*

Al igual que ocurría en el campo experimental animal, el estudio de la hiperalgesia está bien establecida en la investigación clínica. Los estudios en humanos se podrían dividir en tres campos: ex-adictos a metadona, pacientes sometidos a cirugía, y estudios experimentales en voluntarios sanos. Nos centraremos en aquellos pacientes sometidos a cirugía y en los voluntarios sanos sometidos a estudios experimentales, ya que la adicción crónica a sustancias ilícitas queda fuera de este estudio y se presentaba como criterio específico de exclusión en el preoperatorio (*ver apartado III.2.2*).

- *a) Estudios en pacientes sometidos a cirugía*

En la literatura sólo encontramos un pequeño número de estudios sobre HIO en el contexto perioperatorio⁶³. En la Tabla 4 se conceptualizan de forma gráfica los ensayos disponibles sobre hiperalgesia según sus características diferenciales, pudiéndose observar la heterogeneidad entre los estudios.

Dos estudios clínicos controlados y prospectivos concluyeron que dosis altas de opioides durante la cirugía aumentaban el dolor y el consumo de opioides en el postoperatorio^{58,83}. Otro estudio en cesáreas bajo anestesia espinal documentó un aumento del consumo de opioides postoperatorios en aquellos pacientes en los que se administró fentanilo intratecal comparado con suero salino⁸⁴. Joly y cols.²², concluyen en un estudio más reciente que altas dosis de remifentanilo durante la cirugía mayor

abdominal aumentan la alodinia y la hiperalgesia en la herida quirúrgica comparada con dosis bajas de este agonista opioide.

Contradictoriamente, el estudio de Cortinez⁸⁵ no encontró diferencias significativas en aquellos pacientes sometidos a cirugía ginecológica que recibieron dosis altas de remifentanilo en comparación con aquellos pacientes que recibieron dosis bajas. En la misma línea, tres estudios más⁸²⁻⁸⁴ llevados a cabo respectivamente en cirugía colorrectal, abdominal mayor y de reflujo vesicoureteral⁸⁶⁻⁸⁸, no encontraron diferencias entre el grupo que recibía o no remifentanilo intraoperatorio, en términos de dolor postoperatorio y consumo acumulado de opioides. Estos resultados negativos podrían justificarse al analizar los posibles factores de confusión entre estudios (tipo y duración de cirugía, duración de la intervención, ausencia de pauta analgésica, distintas estrategias anestésicas) y a la mayor concentración de remifentanilo usada en el estudio de Guinard⁵⁶.

INTRODUCCIÓN

Tabla 4. Ensayos sobre HIO en el ámbito perioperatorio

Autor	Tipo de cirugía	Intraoperatorio		Postoperatorio		Observaciones
		Opioide	Dosis	Uso de opioides	Dolor medido	
Guignard ⁵⁶	Colorrectal abierta.	Remi iv	0,1-0,3µg/kg/min (260 min)	Aumento 84%	Aumento 50%	n= 50, observación 24h.
Cortinez ⁸⁵	Cesárea	Remi iv	0,1-0,3 µg/kg/min (100min)	NS	NS	n =60; Dosis hasta 3.4 veces menores que en el grupo de Guinard.
Joly ²²	Colorrectal	Remi i.v.	Grupo 1 (0,05µg/kg/min) ; Grupo 2 (4µg/kg/min) Grupo 3: =2 más 0,5mg/kg keta en la inducción.	Aumento (p<0,05)	Igual (p>0,05)	n =75. (HIO y alodinia mayores en grupo 2 por von frey)
Lee ⁸⁶	Colorrectal	Remi i.v.	0,17µg/kg/min (170min)	NS	NS	n =60
Hansen ⁸⁷	Cirugía mayor abdominal	Remi i.v.	(0,4µg/kg/min	NS	Aumento	
Kim ⁸⁸	Cirugía reflujo vesical vesicoureteral	Remi iv	0,6-0,9µg/kg/min	Aumento	Aumento	n =60 niños. Hiperalgia vs tolerancia.
Chian ⁸³	Histerectomía	Fentanilo	1µg Kg vs 15 µg /Kg	Aumento 50%	Aumento	n =60. Mayor emesis.
Cooper ⁸⁴	Cesárea	Fentanilo	50µg intradurales	Aumento (p<0,05)	Aumento (p<0,05)	n =60 Tolerancia?
Richebe ⁸⁹	Cirugía cardiaca (valvular y Bypass)	Remi iv.	p.c: 1 µg/kg bolo +0,3µg/kg/min TCI: 7ng/ml	NS	Disminución del área de hiperalgia en el grupo TCI	Midazolam, propofol, cisatracurio, paracetamol, morfina
Schmidt ⁹⁰	Ocular menor (catarata o melanoma)	Remi i.v.	Grupo 1 : 0,1 µg/kg/min Grupo 2: 0,4µg/kg/min	NS	Disminución en el área de hiperalgia mecánica en el grupo 2.	Midazolam,, propofol, morfina.
Shin ⁹¹	Mama Oncológica electiva	Remi iv. (TCI).	1.Propofol y remi 1ng/ml 2. Propofol y remi 4 ng/ml 3. Sevo y remi 1ng/ml 4. Sevo y remi 4ng/ml	Aumento del 18% en el grupo sevo y remi a 4ng/ml	Aumento	Rocuronio, morfina

En se resaltan los azul estudios a favor o positivos sobre HIO perioperatoria y en rojo los negativos.

○ **b) Estudios en voluntarios sanos**

Varios han sido los estudios que han analizado el desarrollo de HIO en voluntarios sanos tras una corta exposición a opioides. De ellos, se desprenden resultados que en conjunto proporcionan evidencia suficiente del desarrollo de HIO en humanos mediante distintos modelos de hiperalgesia (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios sobre hiperalgesia inducida por opioides (HIO) en voluntarios sanos.

<i>Autor</i>	<i>Opioide</i>	<i>Perfusión</i>	<i>Método de estudio</i>	<i>Tipo</i>	<i>Otros</i>
Angst et al ⁹²	Remifentanilo	30-90 min	Estimulación eléctrica transdérmica	Hiperalgesia mecánica	
Koppert ⁶⁴	Remifentanilo	30-90 min	Estimulación eléctrica transdérmica	Hiperalgesia mecánica	Aumento del dolor postinfusión e hiperalgesia
Hood et al ⁹³	Remifentanilo	60-100min TCI 0,5-1ng/ml	Modelo de sensibilización por calor y capsaicina	Hiperalgesia térmica	ND en h.térmica. Aumento 240min en el área de hiperalgesia.
Luginbuhl et al ⁹⁴	Remifentanilo	TCI 1-2ng/ml	Dolor evocado a la presión y a la estimulación eléctrica transcutánea	Hiperalgesia a la presión. Pero no a la estimulación eléctrica.	placebo (salino), remifentanilo, y remifentanilo con ketamina (50 ng/mL). Además remifentanilo con ketamina (100 ng/mL),
Compton ⁹⁵	Morfina e hidromorfona	Morfina 18 mg/70 kg IM, Morfina 10 mg/70 kg IV, hidromorfona 2 mg/70 kg IV),	Dolor evocado a la presión con el frío	Hiperalgesia térmica	<i>The acute opioid physical dependence (APD) model</i>
Petersen ⁹⁶	Remifentanilo	0,05 µg/kg/min (5min) y luego 0,1µg/kg/min 35 min	Modelo de sensibilización por calor y capsaicina	Hiperalgesia térmica. Aumento del 12%	Aumento del 23% en el área de hiperalgesia. Aumento 28% en alodinia. Descenso umbral doloroso 0,2%

1.1.6.3.3. Manejo de la hiperalgesia inducida por opioides

○ Estrategias preventivas y terapéuticas

Cuando se analiza la bibliografía sobre el tratamiento de la HIO nos encontramos con escasez de estudios de alta calidad científica, abundando los casos clínicos o series de casos. Unos sugieren la reducción en la dosis y/o el cambio a otros opioides como metadona, fentanilo, buprenorfina, o sulfentanilo. Otros recomiendan el destete progresivo del opioide e instaurar terapias analgésicas alternativas (bloques nerviosos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos o Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)). Dentro de las posibles alternativas farmacológicas destacan la combinación de anticonvulsivantes, antidepresivos, fármacos con acción anti-NMDA (ketamina o dextrometorfano), o inhibidores de la ciclooxigenasa -COX- (parecoxib)⁹⁷.

Finalmente las estrategias para minimizar el desarrollo de HIO pasan por reducir la dosis de opioides consumidas o, al menos, la dosis mínima eficaz⁸⁹. Esto se puede llevar a cabo a través de la instauración de protocolos analgésicos multimodales mediante la aplicación de fármacos, terapias intervencionistas o incluso la psicoterapia⁵⁹.

○ Hiperlgesia postoperatoria y factores perioperatorios ligados a su desarrollo

Desde un punto de vista general, existen dos tipos de anestesia general dependiendo de la estrategia hipnótica utilizada, la anestesia general intravenosa (TIVA) y la anestesia general balanceada (con agentes halogenados volátiles). Durante el mantenimiento de esa anestesia general, aparte del uso o no, de relajantes musculares, la analgesia se provee generalmente mediante el uso de terapias analgésicas, a poder ser, multimodales (bloques, agentes antiinflamatorios y principalmente, opioides).

El propofol ha sido considerado mucho tiempo un hipnótico sin propiedad analgésica alguna. Aunque son varios los estudios que sustentan una posible modulación en el procesamiento y la percepción nociceptiva⁹⁸ demostrada en una disminución del dolor postoperatorio en comparación con la anestesia general balanceada⁹⁹. En relación a la

hiperalgesia mediada por opiáceos podría existir un papel modulador por parte del propofol por su interacción con los receptores derivados del Ácido Gammma Amino Butírico (GABA-A) a nivel supraespinal^{100,101}, por su posible inhibición no competitiva sobre el NMDA, en concreto de la subunidad NR1^{102,103} y por su rol neuroprotector a nivel experimental¹⁰⁴. El propofol podría llegar a disminuir la hiperalgesia inducida por altas dosis de remifentanilo durante el mantenimiento de la anestesia general intravenosa⁹¹ y, con ello, mejorar los objetivos clínicos y el consumo de morfina postoperatorio.

En cuanto al empleo de una anestesia balanceada como hipnótico, se ha descrito que el magnesio, el protóxido de nitrógeno y los anestésicos volátiles inhiben el receptor NMDA¹⁰⁵. En 2011 se publicó un estudio llevado a cabo en 50 pacientes sometidos a septoplastia, en el que se concluye que aquellos pacientes con N20 al 70% presentaban menos incidencia de HIO postoperatoria frente a aquellos ventilados con sólo oxígeno durante la anestesia general (AG)¹⁰⁶.

El uso de remifentanilo para mantenimiento analgésico es frecuente durante el intraoperatorio por la comodidad que suponen su favorable farmacocinética y farmacodinamia. La vida media de eliminación extremadamente corta (9,5 +/- 4min) le confiere a este opioide su característica rápida eliminación tras el cese de su administración. Además, su corta vida media tras perfusiones continuas (sensible al contexto), hace que el remifentanilo pueda mantenerse en perfusión durante toda la cirugía para proveer analgesia y estabilidad hemodinámica sin el riesgo de retraso en el despertar o depresión respiratoria tras su cese.

Aunque se describe la HIO con todos los opioides (fentanilo, morfina o heroína), la exposición a opioides potentes y de vida media ultra corta como el remifentanilo, parece relacionarse directamente con un mayor dolor postoperatorio, consumo de morfina e hipersensibilidad al dolor. Esto hace que la HIO por remifentanilo sea el subtipo más estudiado y con mayor significación clínica¹⁰⁷. Se describen varios factores de riesgo para el desarrollo de HIO por remifentanilo, entre ellos: la dosis final acumulada, la duración de la administración, y la modalidad en la que el fármaco es retirado^{64,92,108,109}. Existe una notable controversia y variabilidad entre los estudios analizados sobre hiperalgesia mediada por remifentanilo (Tabla 4). Entre los factores de confusión observados destacamos: los distintos modos de infusión (p.c. o TCI -Target Controlled

INTRODUCCIÓN

Infusion-), la distinta técnica anestésica, la falta de datos sobre la analgesia, y el tipo de cirugía.

De igual modo, es de resaltar la amplitud de rangos terapéuticos que encontramos como hiperalgésicos para el remifentanilo. En estudios con voluntarios sanos se describen la ausencia de hiperalgnesia mecánica a dosis de $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ⁹² o incluso, algo más altas en estudios clínicos llegando hasta los $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ²². En otros, los autores en lugar de la perfusión continua (p.c.) utilizan un modelo de TCI sugiriendo que concentraciones objetivo mayores de $2,3-2-6\text{ng}/\text{ml}$ se relacionan directamente con el desarrollo de HIO. Correlacionando farmacocinéticamente la p.c. y el TCI se concluye que se podría desarrollar hiperalgnesia a las dosis mínima usadas en la práctica clínica ($>0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en p.c o $> 2,7 \text{ng}/\text{ml}$ en TCI). En la Tabla 5 observamos que en los estudios negativos la dosis rango fue $20-30\text{mg}/\text{kg}$ de remifentanilo en contraste con el intervalo casi tres veces más alto de aquellos estudios positivos ($80-120\text{mg}/\text{kg}$ de remifentanilo)¹⁰⁷.

○ Ketamina en la hiperalgnesia inducida por opioides

El empleo de ketamina¹¹⁰ supone una de las estrategias más estudiadas en la prevención de la HIO por remifentanilo. Observamos una gran heterogeneidad en el diseño, tipo de intervención, vía, dosis y tiempo de administración de los estudios analizados (Tabla 6) sobre el uso de ketamina en la prevención de HIO. Se muestran en azul los resultados a favor, resaltándolos en rojo cuando no se encontraron evidencias al respecto. Esta heterogeneidad de resultados nos induce a pensar que es necesario individualizar la pauta de administración de ketamina al tipo y duración de la cirugía. En vista de los resultados, se podría concluir que la administración de ketamina intraoperatoria tiene cierta evidencia en la prevención y/o tratamiento de la HIO perioperatoria. Aunque la pauta y dosis óptimas de ketamina no han quedado establecidos, se ha sugerido se conseguiría con un bolus inicial de $0,5\text{mg}/\text{kg}$ más una perfusión intraoperatoria de $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Con esta estrategia se alcanzarían una concentraciones plasmáticas ketamina de $250\text{ng}/\text{ml}$ intraoperatorias y de $100\text{ng}/\text{ml}$ postoperatorias. Estas dosis subanestésicas han demostrado contrarrestar la hiperalgnesia con mínimos efectos secundarios²².

Tabla 6. Ketamina en la prevención de HIO

ESTUDIO	Ketamina	Grupos	Población	Dosis de opioides postoperatorios	Escala analgésica	Objetivo estudio	Otros
Ganne ¹¹¹	Ketamina 0,15mg/kg bolo + 2 µg/kg/min	Remi 0,5µg/kg bolo + 0,25 µg/kg/min	Cirugía oncológica-ca ORL (n=62)	PCA morfina y paracetamol.	VAS 0-48h	Reducción consumo morfina	No reducción del consumo de morfina.
Hang ¹¹²	Ketamina titulada al efecto	Remi 0,25-0,3 µg/kg/min	Colecistectomía laparoscópica (n=54)	ED50=0,24mg/kg ED95=0,30mg/kg	VAS (10min tras extubación traqueal)	Conocer dosis optima de ketamina ED25 Y ED50 eficaz para la prevención HIO.	Dolor postoperatorio (Disminución del 34% en la primera hora postoperatoria)
Hong ¹¹³	Ketamina 0,3 mg/kg y p.c. 3 µg/kg/min	Remi TCI 4ng/ml	Cirugía laparoscopia ginecológica (n=40)	Disminución a las 2h p.o.	VAS	Consumo mórfico	Disminución VAS y consumo mórfico en grupo ketamina
Joly ²²	Ketamina 5 µg/kg/min con 2 µg/kg/min postoperatoriamente 48h	Remi: 0,05 µg/kg/min Remi 0,4 µg/kg/min Remi 0,4 µg/kg/min + ketamina	Cirugía colorrectal abierta de más de 2h	NS ni en el consumo de morfina ni el tiempo hasta el primer rescate. Aumento en el consumo de mórfico en el grupo Remi a 0,4 µg/kg/min.	NS ni en EVA ni en dolor a la presión evocada.	Aumento del área de hiperalgesia en el grupo remi 0,4 µg/kg/min	Pequeñas dosis de ketamina previenen la HIO por remifentanilo
Luginbulth ⁹⁴	Ketamina TCI 50-100ng/ml	Control Remi keta 50ng/ml Remi/keta 100ng/ml Remi 1-2 ng/ml	Voluntarios sanos (n=14)			NS en el umbral doloroso	Aumento de la analgesia, disminución de la hiperexcitabilidad medular y disminución del riesgo de depresión respiratoria. No prevención HIO.
Stubhaug ¹¹⁴	0,5 mg/kg seguida de una infusión de 2 µg/kg/min	Isoflurane Remi 1 µg/kg/min	Nefrectomía	Disminución del consumo de morfina	Aumento de la satisfacción	Disminución del tiempo hasta el primer rescate	Disminución de la hiperalgesia mecánica perineuronal.
Yalcin ¹¹⁵	Ketamina 0,5 mg/kg + 5 µg/kg/min p.c. Paracetamol 1g antes de la inducción	Keta-remi Paracetamol-remi Remi 0,4 µg/kg/min	Histerectomía total abdominal N=90	Aumento del consumo de morfina en el grupo remi a las 48h postoperatorias	Aumento del Eva en el grupo remifentanilo a las 24h postoperatorias	NS en los umbrales de presión hiperalgésicos	NS entre grupo ketamina y paracetamol. Pero ketamina disminuye VAS, y el consumo de mórfico así como aumenta la satisfacción al finalizar el estudio.
Sahin ¹¹⁶	Ketamina 0,5mg/kg en la inducción	Control Remi 0,1 µg/kg/min Remi (=) y keta	Discectomía lumbar (n=47)	NS en el tiempo efectivo de analgesia	NS en el consumo de morfina postoperatoria a las 0-24.	Disminución del EVA en la primera hora postoperatoria	Bolo ketamina en la inducción no es suficiente para prevenir HIO.

INTRODUCCIÓN

I.1.6.4. Náuseas y vómitos postoperatorios

Toda intervención quirúrgica y así se expresa en nuestro protocolo, requiere un plan para minimizar las NVPO, que se iniciará durante el preoperatorio reconociendo los factores de riesgo con el objetivo de aplicar las correspondientes estrategias preventivas.

I.1.6.4.1. *Fisiopatología de las NVPO*

Resulta imprescindible para el clínico el conocimiento de la fisiopatología y farmacodinamia disponible para tratar las NVPO. La fisiopatología de las NVPO es compleja y por ahora parcialmente conocida. El centro del vómito, lejos de ser una zona anatómica concreta dentro del sistema nervioso central, se localiza a lo largo de todo el tronco encéfalo. Si bien es cierto que clásicamente se citan dos zonas físicas en los alrededores de la zona postrema: la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) y el núcleo del tracto solitario (NTS).

Las NVPO pueden desencadenarse tras diversos estímulos perioperatorios, como los opioides, los anestésicos volátiles, la ansiedad. Son varios los neurotransmisores y vías nerviosas implicadas en su desarrollo. La ZGQ recibe aferencias vagales desde las células enterocromafines del tracto gastrointestinal vía receptores 5-HT₃ y puede detectar toxinas emetógenas y metabolitos circulantes. La ZGQ se comunica con el NTS mediante vías dopaminérgicas (D₂). El sistema vestibular, regidor del equilibrio, comunica con el NTS mediante vías histaminérgicas (H₁) y colinérgicas (mACh). Desde el NTS la vía emética continuaría hasta el núcleo dorsal, el núcleo ambiguo, el grupo respiratorio ventral y el núcleo dorsal motor del vago. Por tanto los fármacos antieméticos tienen como diana los receptores 5-HT₃, D₂, NK₁, H₁, y mACh. Es por ello, que ningún antiemético puede reducir la incidencia de NVPO a cero, siendo necesario en pacientes de riesgo aplicar una terapia multimodal con varios antieméticos para reducir el riesgo de NVPO de manera segura y eficaz.

1.1.6.4.2. NVPO inducidos por perfusión de opioides

El uso de un tipo u otro de opioide, en relación a su farmacocinética y farmacodinamia, marcará la probabilidad de desarrollar NVPO. Se conoce que la meperidina es menos emetógena que la morfina, y a su vez que el remifentanilo lo es menos que el fentanilo. En cuanto a las vías de administración, la morfina intramuscular (IM) es más emetógena que su aplicación iv lenta. Nuestro protocolo (*ver apartado II.1.5*) de estudio fue elaborado siguiendo las vigentes guías de manejo de NVPO, homogeneizando los posibles factores de confusión para facilitar el posterior análisis de los resultados¹¹⁷⁻¹¹⁹.

1.1.6.4.3. Prevención según escalas de riesgo

Apfel y cols.¹¹⁷, elaboraron un “score” de riesgo considerando como factores de riesgo para el desarrollo de NVPO: el género femenino, historia de NVPO previa, la condición de no fumador y el uso de opioides perioperatorios. Gracias a éste se identifica y se traza un plan preventivo antiemético fácilmente desde el preoperatorio (Tabla7).

Tabla 7. Algoritmo de prevención de NVPO propuesto por la A.S.A-Guías de consenso-2014¹¹⁷.

	Bajo riesgo	Medio Riesgo	Alto riesgo
Profilaxis	<i>Dexametasona + TIVA</i>		<i>Dexametasona + Ondansetrón + TIVA</i>
Tratamiento	1º Metoclopramida; 2º Ondansetrón; 3º Haloperidol		

TIVA: Anestesia Total Intravenosa; ASA: American Society of Anesthesiologists

1.1.6.4.4. Tratamiento farmacológico en adultos

Las náuseas y vómitos son bastante frecuentes al inicio del tratamiento con opioides, y su aparición es dosis-dependiente. Cuando el cuadro emético se prolonga puede cambiarse la vía de administración o intentar la rotación a otro opioide. La analgesia multimodal mediante varios fármacos coadyuvantes durante el postoperatorio podrían reducir las náuseas y vómitos mediante un efecto ahorrador de opioides.

INTRODUCCIÓN

○ **Propofol**

Las propiedades antieméticas de este hipnótico han sido contrastadas a dosis subhipnóticas en torno a los 343 ng/ml. Según las guías de consenso de el ASA (*American Society of Anesthesiologists*) el propofol se recomienda como hipnótico durante la anestesia general de forma preventiva para atenuar las NVPO en la población de riesgo. Evitando el uso de halogenados y sustituyéndolos por anestesia general intravenosa (TIVA) se disminuye el riesgo de NVPO hasta en un 25% como medida aislada¹²⁰.

Durante el postoperatorio y siempre que se pueda monitorizar respiratoriamente al paciente, el propofol se presenta como un tratamiento altamente eficaz de rescate ante NVPO refractarias a pequeñas dosis (20 mg).

○ **Metoclopramida**

A las dosis convencionales (10 mg), la metoclopramida se comporta como un antiemético débil. Son necesarias dosis mayores (20-50mg) para obtener efectos similares a 4 mg de ondansetrón¹¹⁸, pero a estas dosis son ligeramente más frecuentes los efectos adversos (síntomas extrapiramidales o disquinesia). Por ello algunos autores postulan el uso de otros antieméticos como el droperidol o el haloperidol con diana D2.

○ **Haloperidol**

Las propiedades antieméticas del haloperidol a dosis bajas han sido investigadas como una opción de bajo coste al droperidol y a día de hoy constituye el gold estándar en PCA con opioides¹²⁰. Dosis de 0,5-2mg han resultado eficaces en la prevención de NVPO sin presentar efectos adversos derivados de la prolongación del segmento QT o efectos extrapiramidales. No hay diferencias en la prolongación del QT entre 4mg de ondansetrón, haloperidol 1mg o droperidol 0,625mg. A pesar de dichos resultados, la FDA no contempla el uso antiemético del haloperidol.

○ **Dexametasona**

Este corticoesteroide previene de forma eficaz las NVPO en dosis de 4-8mg siempre que se administren al inicio de la intervención. Dosis de 4mg de dexametasona

poseen similar eficacia a 4mg de ondansetrón o dosis de 0,625mg de droperidol.

○ **Ondansetrón**

La familia farmacológica de los “setrones” (antagonista de los receptores 5-HT₃) representan el gold-estándar con los que comparar el resto de antieméticos. En dicha familia destaca por su evidencia y uso clínico frecuente el ondansetrón, que debe ser administrado al final de la intervención quirúrgica. Las dosis recomendadas son de 4-8 mg, siendo de similar eficacia todos los fármacos de esta familia. El ondansetrón posee similar acción antiemética que la dexametasona o el haloperidol, sin encontrarse diferencias en el alargamiento del QT¹²¹. Sin embargo, es menos efectivo que los nuevos antieméticos aprepitant o palonosetrón reduciendo las NVPO.

I.1.6.4.5. Ketamina y NVPO

Según las revisiones de Laskowski¹²² y Bell¹²³ la administración de ketamina perioperatoria a dosis subanestésicas consigue una reducción de las náuseas y vómitos postoperatorios quizá como consecuencia de, no tanto un efecto antiemético per se, si no por la reducción del consumo de morfínicos y la ausencia de náuseas generadas por el dolor¹²⁴.

En dicho contexto Bell¹²³, revisaron los estudios sobre ketamina perioperatoria mediante diversas rutas de administración, centrándose sobre todo en perfusiones de ketamina junto con PCA de morfina. Dicho estudio observó no sólo un efecto ahorrador de morfínico, sino también disminución de las NVPO. Similares resultados observaron estudios más tardíos como el de *Zakine y cols.*¹²⁵, quienes describieron junto a una disminución significativa en los cuestionarios del dolor y un menor consumo de opioides, menos efectos secundarios (NVPO y efectos psicoticomiméticos).

INTRODUCCIÓN

I.1.7. Analgesia multimodal y preventiva

I.1.7.1. Analgesia preventiva

La analgesia preventiva (AP) se define como la administración de una técnica o fármaco analgésico para aliviar el dolor postoperatorio y la cronificación de éste. La AP ejercería un papel antinociceptivo minimizando las alteraciones asociadas al dolor postoperatorio (alteraciones sinápticas, neuroendocrinas y del procesamiento nociceptivo en el asta dorsal medular) y la sensibilización central. Aunque en estudios experimentales la eficacia de la AP está suficientemente contrastada, los resultados clínicos en pacientes resultan controvertidos por la heterogeneidad de los estudios disponibles¹²⁶. En la literatura anglosajona encontramos dos términos que hacen referencia a la AP. Por un lado se define bajo el concepto de “*preemptive analgesia*” a la estrategia analgésica que comienza antes de la incisión quirúrgica y que se mantiene durante el procedimiento quirúrgico. Por otro lado, bajo el término de “*preventive analgesia*” se engloba a aquella estrategia terapéutica que consigue disminuir el dolor y/o el consumo de analgésicos postoperatorios y además consigue un efecto analgésico más duradero que el que se podría esperar teóricamente de ese fármaco por sus propiedades farmacocinéticas^{127,128}.

El origen del concepto de AP surge tras la observación mediante estudios experimentales de que la cantidad de morfina necesaria para prevenir el desarrollo de sensibilización central tras un estímulo dañino, era menor que la necesaria para revertirla una vez establecida. Dichos estudios consideran el estímulo nocivo como el desencadenante de la sensibilización central. La AP tendría como objetivo el bloqueo de los estímulos liberados por el daño quirúrgico para minimizar el desarrollo de la hiperexcitabilidad y sensibilización, logrando con ello disminuir el dolor postoperatorio y los requerimientos analgésicos¹²⁹.

Las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por Moiniche y por Dahl *y cols.*^{130,131} determinaron que el momento de la cirugía no influía en la calidad de la analgesia postoperatoria y por tanto, ponían en entredicho las conclusiones de la prevención de la sensibilización central mediante AP. En cambio, en un metanálisis realizado Ong *y cols.*¹³² en el que se incluían 66 estudios aleatorizados y controlados se concluyó que la analgesia preventiva epidural, la infiltración de la herida perincisional con anestésico local y la administración endovenosa de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

disminuían el consumo de opioides y prolongaban el tiempo hasta el primer rescate analgésico.

I.1.7.2. Fármacos en la terapia multimodal y/o preventiva

Debido a la incidencia y complejidad del manejo del DPO se hace necesario su abordaje multimodal. El concepto de analgesia multimodal hace referencia a la administración de dos o más fármacos o técnicas analgésicas que actuando sobre diferentes dianas terapéuticas consigan maximizar su eficacia analgésica y, por otro lado, minimicen la dosis y los efectos secundarios que tendría su empleo por separado¹²⁸.

○ Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs forman parte del arsenal terapéutico disponible para el control del dolor postoperatorio. Los efectos de los AINES se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el SNC, sistema nervioso periférico o en los tejidos. En el mercado encontramos dos tipos de AINES, los clásicos o no selectivos que ejercen su acción inhibiendo indistintamente la enzima ciclooxigenasa COX-1 y 2, y los llamados “coxibs” desarrollados como inhibidores selectivos de la subforma inducible COX-2. El papel de los AINES en el perioperatorio como AP resulta controvertido. Algunos estudios respaldan positivamente el uso de Coxib preoperatorios basándose en una reducción del DPO, del consumo de opioides y a un aumento de la satisfacción de los pacientes¹³³⁻¹³⁵. Además, se describe un aumento del rango de movimiento tras artroplastia de rodilla, según demuestra un metanálisis con COX-2¹³⁶. Estos resultados contrastan con un estudio con parecoxib y otro con celecoxib en los que no se encontraron diferencias significativas entre su administración de forma preventiva comparada con la intraoperatoria^{137,138}.

○ Antagonistas de los receptores NMDA

Se le dedica un apartado específico a la ketamina y el dolor agudo postoperatorio (*ver apartado I.2.3*). Este fármaco parece tener, a pesar de la disparidad de estudios, un efecto como AP al menos en términos de reducción del consumo de opioides y del tiempo hasta el primer rescate analgésico¹³⁹⁻¹⁴³.

INTRODUCCIÓN

○ **Agonistas alfa-2**

Tras la administración epidural u oral de clonidina preincisional en cirugía colorrectal electiva se observó una reducción del consumo de opioides postoperatorio y de la intensidad del dolor, acompañados de una mayor estabilidad hemodinámica frente a la postincisional¹⁴⁴.

○ **Antidepresivos y anticonvulsivantes**

El papel de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y tricíclicos (ATC) está bien establecido para dolor neuropático crónico¹⁴⁵. No existen datos bibliográficos suficientes para su recomendación como AP en el dolor agudo postoperatorio.

A diferencia de lo que ocurría con los antidepresivos, existe evidencia del papel de los anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor neuropático crónico y agudo. Una revisión sistemática¹⁴⁶ apoya el uso de gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) perioperatorios como AP, al conseguir disminuir el consumo de opioides postoperatorios, aunque producen aumento de la sedación en comparación con placebo.

I.2. KETAMINA

I.2.1. Introducción

La ketamina surge como resultado de la búsqueda de un derivado de la fenciclidina (fenilciclohexilpiperidina o PCP), con las mismas propiedades anestésicas pero con menos efectos psicoticomiméticos. Fue en 1958 cuando comenzaron los estudios experimentales con ciclohexilaminas (CI395 -*Serenyl*- y el CI400) de la mano de la compañía Parke-Davis (futura Pfizer®). Ambos compuestos producían, (a pesar de su nombre) manía, desorientación, agitación y alucinaciones.

En 1962, el equipo del Dr. Calvin Lee Stevens, profesor de química orgánica y consultor en los laboratorios Parke-Davis, sintetizó por primera vez el *CI-581- 2-O-chloro-phenyl-2-methylamino-cyclohexanone*, conocido posteriormente como ketamina (*Ketalar*® o *Ketaject*®)¹⁴⁷. En 1964, Guenter Corssen y Edward Domino usaron por primera vez clínicamente la ketamina¹⁴⁸. Se trataba de un anestésico general que

producía un estado de desconexión con el entorno sin pérdida de los reflejos profundos, de ahí que se le catalogue como anestésico disociativo. Su perfil farmacodinámico, desprovista de efectos depresores cardiorrespiratorios, hacen de la ketamina un fármaco ideal en situaciones hostiles, como fueron sus primeros usos durante la Guerra de Vietnam (1955) o más recientemente, en las labores de rescate tras el Tsunami del océano Índico (2004).

Ya hace 50 años desde el lanzamiento al mercado de la ketamina con dos características fundamentales y distintivas¹⁴⁹:

En primer lugar, sus efectos simpaticomiméticos la consagraban como un sustituto del tiopental en la inducción anestésica para pacientes con inestabilidad hemodinámica, y en concreto, para aquéllos que necesitaran de una inducción de secuencia rápida. Posteriormente surgirá el etomidato que, gracias a su similar estabilidad hemodinámica, constituye el fármaco de elección en la actualidad en este tipo de pacientes.

En segundo lugar, la ketamina, administrada a dosis anestésicas, causaba efectos psicoticomiméticos indeseables de duración impredecible y de difícil control médico que generaban malestar entre sus familiares. Dosis menores (subanestésicas), parecen proveer de analgesia sin la aparición de efectos adversos. Dichas secuelas analgésicas en pacientes crónicos, junto a otros que veremos en el apartado de nuevos usos clínicos, son los responsables de la popularidad científica actual que goza este fármaco mediocentenario.

I.2.2. Características farmacológicas

La ketamina es un derivado de la ciclohexilamina en el que, sobre su segundo carbono asimétrico, existe un anillo ciclohexano del que surgen sus dos enantiómeros: la S-ketamina y la R-ketamina¹⁵⁰, según la luz polarizada diverja hacia la derecha (“S”) o hacia la izquierda (“R”).

La S-ketamina se ha comercializado en otros países de la Unión Europea, pero en nuestro medio hospitalario disponemos sólo de la mezcla racémica (Ketolar[®] de Pfizer[®]), que es inactiva ópticamente al divergir la misma cantidad de estos dos

INTRODUCCIÓN

isómeros la luz en modo opuesto.

El enantiómero activo es S(+)-ketamina. Los dos isómeros poseen distintos comportamientos cinéticos, observándose un mayor aclaramiento y volumen de distribución de la S-ketamina comparada con la R-ketamina¹⁵¹. La forma S-ketamina es elaborada sin conservantes, a los que se les atribuye neurotoxicidad, lo que no compromete su uso neuroaxial (intradural o epidural). Muchos de los estudios en dolor postoperatorio emplean la forma S-ketamina por su farmacocinética similar, su hasta dos veces mayor potencia analgésica en relación con la mezcla racémica, por una mayor neuroprotección y (al menos teóricamente) menores efectos psicoticomiméticos¹⁴³.

La ketamina es parcialmente hidrosoluble y de 5 a 10 veces más liposoluble que el tiopental lo que le permite ser administrada efectivamente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, oral, rectal o nasal, así como también (en el caso de la S-ketamina) mediante vía neuroaxial (intratecal o epidural). Las distintas vías de administración se describen con detalle en el apartado III.2.4.

El metabolismo de la ketamina es principalmente hepático pero participan en él también otros órganos menores (riñones, intestino o pulmones). Los citocromos responsables de su metabolismo se relacionan con el sistema P-450 (CYP2B6, 2C9, 3A4). La ketamina es metabolizada por N-desmetilación principalmente en norketamina (80%), que a su vez es hidroxilada en otros metabolitos como la 6-hidroxi-norketamina (15%), para finalmente ser excretado en forma de grupos glucurónidos solubles en agua por orina y bilis. La norketamina posee un tercio de la potencia analgésica que su precursor y su característica vida de eliminación lenta (>5 horas) podría explicar la prolongación del efecto analgésico de la ketamina tras su administración¹⁵².

La farmacocinética de la ketamina sigue un modelo bicompartimental, caracterizado por un gran volumen de distribución (3 l/Kg) gracias a una gran liposolubilidad. La baja unión a proteínas favorecen su gran redistribución y, unido a su liposolubilidad, su paso al sistema nervioso central tras atravesar la barrera hematoencefálica¹⁵³. El aclaramiento también es relativamente rápido (890-1227 ml/min), lo que explica la semivida de eliminación corta (2-3h). El aclaramiento corporal medio (1,4 l/min) es aproximadamente igual al flujo sanguíneo hepático, por lo que las alteraciones en el flujo sanguíneo hepático afectarán a su aclaramiento y acumulación.

I.2.3. Mecanismo de acción

I.2.3.1. Interacción Ketamina-receptores NMDA

El glutamato, el principal neurotransmisor excitador del SNC, actúa sobre receptores de membrana de tipo ionotrópico (directamente asociados a canales iónicos que vehiculizan calcio y otros iones) y metabotrópicos (acoplados a las proteínas G). Los receptores ionotrópicos se clasifican en dos categorías, N-metil-D-Aspartato (NMDA) y no-NMDA; estos últimos incluyen a los receptores AMPA (Amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid) y Kainato.

Los receptores NMDA se diferencian del resto de receptores ionotrópicos del tipo glutamato por varios aspectos funcionales y farmacológicos: (1) su alta permeabilidad al ión calcio; (2) para ser estimulados por glutamato precisan de la unión de los co-agonistas glicina o D-serina; (3) cuando el potencial de la membrana plasmática se encuentra en reposo, los receptores están funcionalmente bloqueados por magnesio; la respuesta de activación requiere un potencial de despolarización y la unión del agonista; (4) el tiempo de activación es prolongado, lo que favorece la sumación temporal y espacial de estímulos repetidos. Por ello juegan un papel central en varios procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, y fisiopatológicos, como la neurotoxicidad, el dolor neuropático y la HIO¹⁵⁴.

Estructuralmente, los receptores NMDA son complejos heterómicos compuestos por 4 subunidades, habitualmente dos subtipos GluN1 (que contienen el sitio de unión de la glicina) y dos GluN2 (GluN2A y GluN2B, sitio de unión para el glutamato).

Los receptores NMDA tienen una distribución ubicua en SNC. Así mismo en estudios anatómicos se ha observado la presencia de receptores NMDA a lo largo de toda la vía nociceptiva (médula dorsal, tronco encéfalo, tálamo y córtex)¹⁵².

La ketamina es principalmente un antagonista no-competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (subtipo Nr2b), específicamente se une al lugar próximo al canal del calcio de este receptor que coincide con el sitio de unión para la PCP. Se ha postulado en estudios funcionales que los receptores NMDA glutamatérgicos participan en la transmisión nociceptiva implicada tanto en el dolor agudo como crónico.

INTRODUCCIÓN

Se conoce desde hace tiempo que ketamina, en un rango de concentraciones clínicamente relevantes, inhibe las corrientes iónicas que se generan en receptores NMDA expresados en oocitos de *Xenopus*¹⁵⁵. Experimentos electrofisiológicos con la técnica de patch-clamp demostraron que concentraciones micromolares de ketamina reducen tanto el tiempo medio de apertura como la frecuencia de apertura del canal iónico ligado al receptor NMDA por un mecanismo alostérico¹⁵⁶.

I.2.3.2. Interacción con otros receptores

En 1990 Lodge and Johnson¹⁵⁷ describen el papel de la ketamina en la inhibición glutamatérgica de forma no competitiva sobre el receptor NMDA. Unos años más tarde, en 1998, con el trabajo de Kohrs and Duriex, se empiezan a describir los múltiples sitios sobre los que podría actuar la ketamina¹⁵⁸ (Tabla 8).

La ketamina, a concentraciones superiores con las que interacciona sobre el receptor NMDA, parece interactuar sobre múltiples receptores, entre ellos, los receptores AMPA, kainato y ácido-gamma-aminobutírico, receptores opioides (μ , δ y κ), monoaminérgicos y muscarínicos y sobre canales iónicos de sodio y calcio¹⁵⁹. Además, actúa como inductor de la síntesis y liberación de óxido nítrico, como inhibidor de la recaptación de serotonina (ST) y de la liberación de dopamina (DOPA). La acción sobre dichos mediadores explicaría muchas de las acciones que se le atribuyen a este anestésico disociativo¹⁶⁰: disminución de la alodinia y de la hiperalgesia térmica y mecánica, cierta actividad antiinflamatoria¹⁵⁹, antidepresiva y neuroprotectora.

Tabla 8. Resumen y concentraciones de acciones farmacológicas de la ketamina¹⁶¹.

<i>ACCIÓN</i>	<i>POTENCIA O CONCENTRACIÓN</i>
<i>Antagonista Receptor NMDA</i>	Ki (0,4-46 μ M); IC ₅₀ (1.6-6.2 μ M)
<i>Ag Receptores opioides (μ, δ y κ)</i>	Ki 27 μ M (MOR); Ki 101 μ M (DOR); Ki 85 μ M (KOR)
<i>Inhibidor-Recaptación Monoaminérgica</i>	Ki 67 μ M (NA); Ki 63 μ M (DOPA); Ki 162 μ M (ST)
<i>Bloqueadores canales iónicos</i>	Ki>50-100 μ M (Na ⁺ , Ca ²⁺)
<i>Bloqueo muscarínico, nicotínico</i>	Ki>10-80 μ M

Nota: Ki concentraciones de unión a receptores. NA (noradrenalina); ST (Serotonina); Dopamina (Dopa) Modificado de Sawynok J.

A concentraciones altas la ketamina interacciona de manera esterosselectiva y aparentemente no-competitiva con receptores opioides mu, delta y kappa¹⁶². La teórica contribución parcial al efecto analgésico de la ketamina del receptor mu opioide ha sido confirmada experimentalmente a nivel supraespinal en ratones genéticamente modificados¹⁶³ y a nivel espinal mediante la administración de antagonistas opioides^{164,165}. El efecto potenciador de la analgesia opioide tras la administración de ketamina podría deberse a la fosforilación de la proteína-kinasa ERK¹⁶⁶.

Se postula la interacción de ketamina sobre receptores de canales iónicos (sodio o calcio), receptores monoaminérgicos, y sobre transportadores (NET -*Transportador de Noradrenalina*; SERT -*Transportador de Serotonina o de Dopamina*)¹⁶⁷ para explicar el papel esencial de la ketamina sobre el sistema monoaminérgico. El resultado global se explica mediante un estado hiperadrenérgico derivado de la estimulación noradrenérgica y de la inhibición de la recaptación de catecolaminas¹⁵⁹. Es ligando en el receptor sigma y de los asociados a aminas (N,N-Dimethyltryptamine, 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine).

El creciente interés del papel de la ketamina como antidepresivo para ciertos casos refractarios a tratamiento se debe principalmente a su interacción con tres dianas terapéuticas principales: mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), eEF2 (*eukaryotic Elongation Factor 2*) y la GSK-3 (*glycogen synthase kinase-3*)¹⁶⁸.

1.2.3.3. Efectos sobre mediadores de la inflamación

La ketamina es probablemente el anestésico más estudiado en la búsqueda de estrategias modulatorias de la respuesta inmune perioperatoria. Según estudios preclínicos es más inmunomodulador que inmunosupresor, ejerciendo un papel homeostático sobre la respuesta inflamatoria. De este modo la ketamina regularía la reacción inflamatoria al evitar una respuesta exacerbada proinflamatoria (reduciendo las citoquinas inflamatorias sin afectar a la liberación de aquellas antiinflamatorias) favoreciendo la resolución de la inflamación (limitando la diapedesis neutrofílica e induciendo la apoptosis y el aclaramiento de las células inflamatorias)¹⁶⁹.

INTRODUCCIÓN

Se ha postulado que los efectos antiinflamatorios de la ketamina podrían ser los responsables de sus efectos antihiperálgicos¹⁶⁹. Lo que podría explicar el por qué una droga como la ketamina, reduciendo la activación de una proteína responsable de la activación de la inmunidad innata (TLR-4), se opone a los efectos proinflamatorios de los opioides y reduce la HIO. La cirugía conlleva un daño tisular que implica una reacción inflamatoria para originariamente promover la curación, evitar la infección y aumentar la supervivencia. Los mecanismos reguladores inflamatorios de la ketamina explicarían la disminución de la disfunción inmunitaria postoperatoria tras su uso en cirugía cardíaca¹⁷⁰. Como concluyen Hocking¹¹⁰ y Dale¹⁷¹ en su revisión sobre seis estudios postoperatorios, la administración de ketamina (bolo preoperatorio de >0,15mg/kg) inhibe la respuesta inflamatoria perioperatoria mediada por IL-6. Incluso a dosis de 0,5 mg/kg se reducen además otras IL proinflamatorias como la IL-10 y la proteína C reactiva (PCR).

Diversos hallazgos apuntan a que la microglía responde tanto a estímulos endógenos como exógenos (estrés, infección, fármacos) produciendo citoquinas proinflamatorias (IL1-IL6, TNF-alfa) que podrían conllevar hiperálgia. Se ha sugerido que el mecanismo antiinflamatorio de la ketamina estaría mediado por la supresión de la activación glial o por la inhibición de los canales de potasio activados por calcio gliales¹⁷².

I.2.4. Ketamina y dolor postoperatorio

I.2.4.1. Ketamina y dolor agudo postquirúrgico

El efecto analgésico a dosis bajas (subanestésicas) de ketamina, principalmente como agente anti-NMDA, hace que se propugne su utilización en regímenes de analgesia multimodal para optimizar el manejo del dolor agudo postquirúrgico^{140,141}.

Está ampliamente descrito en forma de revisiones sistemáticas que la ketamina administrada peri-operativamente por vía intravenosa en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio en adultos, a dosis subanestésicas, es efectiva para reducir los requerimientos de morfina en el postoperatorio inmediato^{142,143}. La dosis óptima de utilización de ketamina aún no ha quedado resuelta por la heterogeneidad encontrada en los ensayos clínicos, aunque se ha sugerido que dosis tan bajas como 0,15 mg/Kg en bolo único son eficaces en cirugía laparoscópica ginecológica¹⁷³. A partir de las propiedades farmacocinéticas de la ketamina, se ha sugerido que la dosis óptima de

ketamina para cirugía mayor abdominal por laparotomía se conseguiría con un *bolus* inicial de 0,5 mg/kg y una perfusión intraoperatoria de 5 µg/kg/min para alcanzar una concentración plasmática intraoperatoria de 0,25 µg/ml y una postoperatoria de 0,1 µg/ml. A dosis mayores de 1-2,5 mg/kg la administración iv de ketamina podría producir efectos psicoticomiméticos como alucinaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial o agravamiento de estados previos de hipertensión intracraneal¹⁷⁴.

Por último, las dosis subanestésicas de ketamina han demostrado contrarrestar la hiperalgesia con mínimos efectos secundarios²². Los efectos indeseables de la ketamina muestran dosis-dependencia y los efectos de tipo psicoticomimético no se han descrito (o tienen mínima incidencia) cuando esta sustancia se emplea a dosis bajas subanestésicas^{142,175}. Otros efectos como taquicardia, aumento de la presión arterial, o agravamiento de estados previos de hipertensión intracraneal tampoco se describen a dichas dosis. Dos revisiones recientes (Jouguelet-Lacoste *y cols.*¹⁷⁶ y Radvanski¹⁷⁷) ponen de manifiesto que la efectividad perioperatoria de la ketamina se debe, no a su efecto analgésico *per se*, si no más bien a su efecto ahorrador de morfínicos (de hasta un 40%). Sin embargo, las dosis óptimas del fármaco y el régimen de administración ideales siguen siendo desconocidos.

I.2.4.2. Ketamina y dolor crónico postquirúrgico

A pesar de la falta de evidencia²⁵ al respecto, la administración de ketamina a dosis subanestésicas en el perioperatorio podría disminuir la incidencia de dolor crónico postoperatorio gracias al mejor control del dolor agudo postoperatorio (antihiperalgésico, efecto ahorrador de morfínico, antiinflamatorio, antinociceptivo y disminución de la sensibilización central mediada por NMDA).

Cuando se revisa de manera sistemática el papel preventivo de la ketamina como antagonista NMDA en el desarrollo de dolor crónico postoperatorio se encuentra una gran heterogeneidad entre los regímenes, dosis y vías de administración empleados^{11,178,179} (dosis en bolo de 0,2-0,75mg/kg y perfusiones continuas de 2-7mcg/kg/min). Tras un análisis específico de los estudios con ketamina intravenosa se apreció una disminución significativamente estadística para el riesgo de desarrollar dolor crónico postquirúrgico a los 3 y a los 6 meses frente a placebo.

I.2.5. Ketamina y dolor crónico

El uso terapéutico de ketamina en dolor crónico y en concreto, en dolor neuropático, ha sido objeto de estudio en la literatura. Entre las entidades valoradas se encuentran: miembro fantasma, neuralgia postherpética, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), dolor orofacial¹⁸⁰, dolor oncológico¹⁸¹ o fibromialgia¹⁸²). No obstante, sólo algunas de ellas obtienen un nivel de evidencia de I ó II y en la mayor parte el nivel de evidencia es III ó IV. Además hay que tener en cuenta que los estudios disponibles sobre la eficacia de la ketamina en dolor crónico se llevaron a cabo en pacientes de difícil control o en casos refractarios a los tratamientos de primera línea^{180,181,184-186}. Son varias las vías de administración utilizadas en esta condición¹⁸⁷.

La ketamina en dolor oncológico parece actuar modulando la respuesta a la sensibilización central (hiperexcitabilidad de membrana, aumento de la eficacia sináptica y disminución de la inhibición de las neuronas del asta dorsal medular) y el estado de ánimo de índole depresivo asociado al proceso doloroso oncológico. Además, la ketamina junto a su acción antinociceptiva disminuye la hiperalgesia, el consumo de opioides y con ello los efectos secundarios derivados de aquéllos. En una revisión del año 2012 (Cochrane Database) sobre el uso de ketamina en dolor oncológico se pone de manifiesto que a pesar de la escasez de ensayos clínicos y estudios relevantes¹⁸¹ la evidencia disponible apunta a un probable efecto beneficioso de la ketamina potenciando la analgesia opioide y mejorando el manejo del dolor en pacientes paliativos de difícil control refractarios a otros tratamientos^{188,189}. Existen discrepancias sobre la vía de administración idónea para el paciente paliativo, pero en general, la vía oral sigue siendo la más cómoda para estos pacientes, siempre que no tengan compromiso de la vía digestivo alta.

Finalmente, la valoración individualizada del riesgo/beneficio del uso de ketamina en el tratamiento del dolor crónico potenciará aún más su uso analgésico.

I.2.6. Efectos antidepresivos

La ketamina surgió hace ya dos décadas como una alternativa terapéutica ante casos refractarios de trastornos del ánimo tras el conocimiento del papel glutamatérgico en dichas patologías. El interés de este antagonista-NMDA como nuevo antidepresivo surge del obligado período de latencia tras la administración de los clásicos antidepresivos, la dificultad y la resistencia de algunos pacientes a los actuales tratamientos, y por ende, la necesidad de estudiar nuevas alternativas terapéuticas a las clásicas monoaminérgicas.

El uso de ketamina como antidepresivo a dosis subanestésicas (0,5mg/kg) se caracteriza por su efectividad en casos refractarios, destacando su rapidez en el inicio de su acción terapéutica (primeros 40 minutos) con resultados consistentes durante 1-2 semanas (con ratios de respuesta de hasta el 70% a las 72h)¹⁹⁰. La ketamina se insinúa como un fármaco también eficaz en el trastorno depresivo bipolar¹⁹¹ y las ideaciones suicidas¹⁹².

A pesar de la popularidad de los estudios sobre ketamina y depresión en los últimos 5 años (1000 registros en pubmed), la experiencia científica hasta la fecha la convierte en un tratamiento poco viable en la mayoría de los casos por las limitaciones intrínsecas que conlleva su administración intrahospitalaria y parenteral (aumento del gasto sanitario por el aumento de la estancia hospitalaria y el potencial riesgo de complicaciones derivadas de su uso crónico).

I.2.7. Efectos adversos

La importancia de los efectos adversos de la ketamina se puso de manifiesto tras la aparición de las primeras consecuencias de su abuso como droga recreativa a finales de los 70s¹⁹³. Sus usuarios pueden experimentar alucinaciones, sensación de disociación, desrealización y experiencias cercanas a las muerte (“*k-hole*”). El uso o abuso crónico de ketamina se relaciona con alteraciones dosis dependientes sobre el SNC. Entre los síntomas neurológicos más frecuentes se encuentran aquéllos de índole psicopática o psicodélica. Las alteraciones cognitivas asociadas con el consumo prolongado de ketamina han sido avaladas por varios estudios recientes, provocando cambios neurodegenerativos con empeoramiento de la memoria episódica y

INTRODUCCIÓN

semántica^{194,195}, retraso en el aprendizaje y en la capacidad memorística¹⁹⁶. Dicha degeneración neuronal se asocia a un incremento de la apoptosis neuronal asociada a niveles disminuidos de microRNA-214 y aumento de la expresión de la proteína *Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten* (PTEN)¹⁹⁷, destrucción de la vía mitocondrial¹⁹⁸⁻¹⁹⁹, aumento de la producción de *Reactive Oxygen Species* (ROS) en cerebros en desarrollo de ROS junto a una mayor expresión de Hipoxia Inducible Factor (HIF-1alfa) y, finalmente incremento del índice apoptótico en neuronas del hipocampo.

El consumo prolongado de ketamina no se relaciona sólo con fenómenos de tolerancia al efecto terapéutico y neurocognitivos, sino también de forma dosis-dependiente, con problemas urinarios (cistitis ulcerativa), de hepatotoxicidad²⁰⁰ o de colangiopatía²⁰¹. Todas estas complicaciones son parcialmente reversibles tras el cese de la administración de ketamina, considerándose esta última la medida terapéutica más eficaz.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

II.1. Estudio A: METANÁLISIS

Ya se ha resaltado en la introducción la importancia y gran prevalencia del DPO. Lamentablemente a pesar de las numerosas publicaciones e incluso el desarrollo de unidades clínicas hospitalarias dedicadas a su manejo (Unidades de Dolor Agudo) la prevalencia actual del DPO sigue siendo similar a la descrita por Papper y cols. en 1952⁴⁻⁶. El control inadecuado del DPO desencadena una respuesta nociceptiva sistémica, psicológica e inmunológica (*ver apartado I.1.2*) que acarrea en última instancia un aumento de los costes sanitarios, una mayor estancia hospitalaria y una disminución de la calidad de vida y de la satisfacción del paciente^{9,26,202}. Además, se ha descrito que el DAP constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de dolor crónico postquirúrgico (DCPQ)²⁰³. **De ahí la importancia de tratar el DAP de forma efectiva, específica y protocolizada.**

El uso en la práctica clínica de remifentanilo durante el procedimiento anestésico, gracias a su versatilidad por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, es cada vez más frecuente. Pero como se ha descrito en la introducción su uso lleva en determinadas ocasiones al desarrollo de HIO^{22,107}.

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA¹⁵². Se ha relatado el uso de dosis subanestésicas de ketamina (<1mg/kg en bolo o 20 µg/kg/min en perfusión continua) como coadyuvante para la analgesia multimodal postoperatoria³⁵. Existen varias evidencias que la avalan como coadyuvante analgésico, entre ellas destacan su efecto ahorrador de morfínicos, la baja toxicidad a dosis bajas^{35,204} y los probables efectos antihiperalgésicos, neuroprotectores, antidepressivos y finalmente antiinflamatorios mediados por la interacción con múltiples receptores (AMPA, muscarínicos, opioides...) ¹⁵².

Sin embargo, a pesar de que estas propiedades la hacen teóricamente “el analgésico ideal” existen resultados contradictorios sobre su eficacia real en los regímenes analgésicos perioperatorios. **Esto conllevó a que nos planteásemos la realización de este metanálisis para dilucidar si existe realmente una evidencia clínica que**

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

respalde su uso perioperatorio y específicamente, en los procedimientos en los que se utiliza anestesia con remifentanilo.

Hasta la fecha del estudio, sólo dos metanálisis se habían realizado^{205,206} en este sentido, arrojando resultados contradictorios. Consideramos que la disparidad entre ambos metanálisis podría deberse, al menos en parte, a que en dichos estudios no se diferenciaba entre distintas cirugías, se utilizaban otros antagonistas NMDA además de la ketamina, o finalmente que en algunos estudios no había distinciones por edad. **Es por ello que se justifica nuestro diseño de revisión sistemática y metanálisis para evaluar la influencia real de la ketamina en adultos agrupando los estudios para hacer distinción entre cirugía mayor y menor.**

HIPÓTESIS

La administración de dosis subanestésicas de ketamina bajo anestesia general con remifentanilo en cirugía menor y mayor, permite controlar el dolor postoperatorio en las primeras 24 horas, expresado mediante una reducción del consumo de morfina postoperatoria, la intensidad del dolor (medida en escala EVA) con una aceptable tolerabilidad.

II.2. Estudio B: ENSAYO CLÍNICO

El aumento de la incidencia de ECL, y por ende del número de artrodesis lumbares realizadas, hace necesario el estudio de nuevas alternativas analgésicas multimodales para un mejor control postoperatorio tras cirugía de columna.

En este tipo de procedimiento quirúrgico se dan simultáneamente varios condicionantes que dificultan o complican el control del DPO. Por un lado, el dolor severo originado por la disección y manipulación de tejidos hasta planos profundos (tejidos osteotendinosos, musculares, radiculares y meníngeos) conduce a un estado de sensibilización nociceptivo perioperatorio; por otro lado, la administración durante el mantenimiento anestésico de remifentanilo durante este tipo de cirugías podría desencadenar la aparición de HIO (*ver apartado I.1.6.3*)^{22,56,57,59}.

En definitiva, este tipo de cirugía mayor se acompaña de un intenso dolor postoperatorio. Destacamos que en ambos procesos (sensibilización periférica y central, e HIO^{63,65,67,69-71}) está implicado la estimulación del receptor NMDA^{72,73}. Por ello, el bloqueo del receptor NMDA puede plantearse como estrategia terapéutica para mejorar el control del dolor postoperatorio.

En relación con la justificación de la utilización de la bomba de PCA en este estudio y matizando el apartado dedicado a ello en la introducción (*ver apartado I.1.3*), hay que tener en cuenta que el sistema de utilización de morfina en PCA constituye una práctica muy extendida en el manejo del dolor postoperatorio²⁸. Ya que existe evidencia de que la administración de opioides por este medio mantiene niveles plasmáticos estables y eficaces de dicho fármaco sin riesgo de infra o sobredosificación, proporcionando un mejor control del dolor y ratios de satisfacción que la analgesia administrada por rescates o sólo en perfusión continua²⁸. De hecho, recientes recomendaciones de la *American Pain Society* para el DPO respaldan el uso de la bomba de PCA con morfina^{7,42}. Entre sus distintos modos de administración se ha demostrado que el sistema de bolos a demanda (siempre dentro de una programación determinada) resulta más eficaz y con menos efectos adversos que su administración

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

continua^{26-28,207} (ver introducción I.1.5). **Por ello en este trabajo se ha optado por la administración mediante bolos a demanda, con una limitación del número de bolos a la hora, tal y como se describe en la metodología (ver apartado III.2).**

La analgesia opioide es una opción cardinal para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado grave, considerándose la morfina el opioide de primera elección para la PCA-iv²⁸. Los efectos adversos derivados de los opioides (NVPO, sedación o depresión respiratoria) representan su principal complicación tras su administración en el postoperatorio³¹. Tales efectos secundarios afectan al bienestar del paciente, requieren cuidados adicionales del personal de enfermería y prolongan la permanencia en la Unidad de Reanimación (URPA) y la estancia hospitalaria^{28,32}. **Por lo tanto, aunque la administración de morfina en procedimientos PCA-iv es una opción analgésica muy válida para el periodo postoperatorio de la cirugía mayor de columna, la aparición de efectos indeseables no es desdeñable, y por ello sería deseable minimizarlos.**

Es objeto de interés reciente la utilización de regímenes de analgesia multimodal para optimizar el manejo del dolor postoperatorio. Existe controversia en relación al régimen idóneo, debido en parte a la gran variabilidad entre estudios (tipo cirugía, diferentes combinación de analgésicos, dosis, técnicas, etc.)^{26,28,33}. Se ha sugerido la utilización de ketamina en regímenes de analgesia multimodal. Esta sustancia se comporta como antagonista no-competitivo del receptor de glutamato del subtipo NMDA²⁰⁸. Este agente se ha utilizado clásicamente como anestésico a dosis de 1-2,5 mg/kg. A dichas dosis la administración de ketamina podría producir efectos psicotomiméticos como alucinaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial o agravamiento de estados previos de hipertensión intracraneal^{22,123}. Sin embargo, la utilización de dosis subanestésicas (<0,5mg/kg) o analgésicas de ketamina podrían coadyuvar el efecto analgésico de la morfina. Diversos autores plantean la utilización de dosis subanestésicas de ketamina buscando un efecto coadyuvante al efecto analgésico de la morfina.

A pesar de la variabilidad de estudios, la ketamina administrada a dosis subanestésicas parece disminuir la intensidad del DPO y los requerimientos de morfina durante el

postoperatorio inmediato sin acompañarse de una mayor incidencia de efectos adversos derivados de los opioides que resultan exhibir dosis-dependencia^{123,143}.

En este sentido existen resultados contradictorios respecto a la posible utilidad de este agente administrado en dispositivos de PCA junto con morfina. Algunos estudios muestran resultados positivos, puesto que reduce el dolor postoperatorio y/o el consumo de mórficos^{34-36,209-214}, a dosis que no suelen asociarse a manifestaciones psicóticas³⁷. Sin embargo, hay otros estudios, poco homogéneos tanto en el tipo de cirugía como en la pauta de administración, que arrojan resultados negativos o poco concluyentes respecto a la mejora de la analgesia multimodal con ketamina^{143,211,215-217}.

Además, según algunos estudios la ketamina en dosis subanestésicas podría reducir la hiperalgesia inducida por opioides (HIO), reduciendo la intensidad del dolor, el consumo de mórficos²², y las NVPO. Sin embargo, otros estudios no proporcionan resultados positivos o carecen de relevancia clínica debido en parte al tamaño muestral reducido, la disparidad en el diseño, el tipo de cirugía, protocolos de administración, tiempo de seguimiento y variables registradas¹⁴³.

Por todo lo anterior, pensamos que la administración de dosis bajas subanestésicas de ketamina en adición a la morfina tras las intervenciones de columna no entraña riesgos significativos, y puede ayudar a mejorar el control del dolor postoperatorio y a reducir las NVPO asociados a morfina (efecto ahorrador de las dosis del mórfico). Es por ello, que nos ha parecido interesante realizar un estudio en este ámbito con dicho fármaco junto con morfina en PCA en pacientes postquirúrgicos de columna del área de salud del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

El fármaco en estudio, la ketamina, tiene un alto interés sanitario, puesto que se utiliza en procedimientos anestésicos. Nuestra intención es demostrar, mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) si es eficaz a dosis subanestésicas como analgésico coadjuvante en el postoperatorio inmediato. Por ello planteamos este estudio clínico, de diseño potente (ECA) y naturaleza **INDEPENDIENTE**, puesto que no hay intereses comerciales, dado que el medicamento lleva años autorizado, y no se ha

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

recibido ninguna ayuda de laboratorios. El objeto de este estudio es científico y sanitario, para ofrecer una alternativa terapéutica a los pacientes para el control del intenso DPO tras cirugía mayor de raquis, y que, reduzca a su vez los efectos adversos más prevalentes asociados a la administración de morfina.

HIPÓTESIS:

La administración de dosis subanestésicas de ketamina junto con morfina, mediante dispositivos intravenosos de analgesia controlada por el paciente, se tolera bien y permite controlar el dolor y disminuir el consumo de mórficos, minimizando sus efectos adversos, en las primeras 72h del postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de raquis y mejorando la satisfacción global de los pacientes.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVOS GENERALES

- Estudio A. Analizar mediante la realización de un metanálisis la eficacia y tolerabilidad de la administración coadyuvante de ketamina perioperatoria, en intervenciones en las que se utiliza anestesia general intravenosa con remifentanilo, en el control del dolor postoperatorio agudo en cirugía menor y mayor.
- Estudio B. Evaluar mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado la eficacia y seguridad de la administración de ketamina postoperatoria, como coadyuvante de la morfina, suministrada mediante dispositivos intravenosos de analgesia controlada por el paciente (PCA), en el control del dolor agudo postoperatorio (72 h) en la cirugía de columna.

III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudio A
 - Evaluar los efectos de la administración perioperatoria de ketamina en el **consumo de morfina a las 24 h postoperatorias**.
 - Evaluar la eficacia de la administración perioperatoria de ketamina en la **intensidad del dolor postoperatorio** tras cirugía menor y mayor mediante el análisis de la escala EVA a las **2, 4, 12 y 24 h postoperatorias**
 - Evaluar los efectos analgésicos de la administración perioperatoria de ketamina en el **tiempo hasta el primer rescate analgésico**
 - Evaluar la **incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios** tras la administración de ketamina perioperatoria, en cirugía menor y mayor
 - Valorar el impacto y magnitud de los **efectos adversos psicóticos** derivados de la administración de ketamina tras la administración perioperatoria de ketamina en cirugía menor y mayor.

OBJETIVOS

○ Estudio B

- Evaluar la eficacia de la analgesia obtenida tras la administración de ketamina más morfina mediante dispositivos PCA (*Patient Controlled Analgesia*), en relación con la producida tras administración única de morfina, en el efecto de **disminución del consumo postoperatorio de morfina** (efecto *sparing*) en las 72h postoperatorias de pacientes intervenidos de artrodesis de columna.
- Determinar si la adicción de ketamina al régimen con morfina (PCA) es capaz de reducir **la intensidad del dolor en las 72 h postoperatorias** y el componente neuropático del mismo, en relación con la administración única de morfina.
- Evaluar si la administración de ketamina asociada a morfina (PCA) ofrece ventajas en relación con la administración de morfina sólo en la **reducción de las náuseas y los vómitos postoperatorios**, en las 72 h postoperatorias.
- Describir posibles **efectos adversos** producidos por ketamina en el postoperatorio inmediato (72 h tras la intervención).

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO A

Realizamos una revisión sistemática y metanálisis siguiendo las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

IV.1.1. Población de estudio

Se llevó a cabo una primera búsqueda inicial en las bases de datos para identificar los ensayos clínicos sobre el uso de dosis subanestésicas de ketamina perioperatoria bajo anestesia general con remifentanilo para cirugía menor y mayor. Sólo aquellos estudios llevados a cabo en adultos y que usaban morfina como analgésico postoperatorio fueron seleccionados. Se incluyeron aquellos artículos que analizaban el consumo acumulado de morfina, la intensidad del dolor, o los efectos adversos derivados de los opioides o de ketamina.

IV.1.2. Fuentes de información

La búsqueda se llevó a cabo en Junio de 2017 en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus, y Cochrane. Sólo los artículos escritos en inglés o en español fueron incluidos. Los datos relativos a la búsqueda utilizados en cada base de datos se observan en la Tabla 9.

Tabla 9. Estrategia de búsqueda en cada base de datos y resultados obtenidos.

<i>Base de datos</i>	<i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>Resultados</i>
<i>PubMed</i>	(("Remifentanil" [Supplementary Concept]) AND "Ketamine"[Mesh]) AND "Hyperalgesia"[Mesh]	19
<i>Cochrane</i>	Remifentanil AND Ketamine AND Hyperalgesia Refined by: Document Types: Trials	36
<i>Web of Science</i>	TS=(Remifentanil AND Ketamine AND Hyperalgesia) Refined by: Databases: Core Collection AND Document Types: Clinical Trials	57
<i>Scopus</i>	TITLE-ABS-KEY (Remifentanil AND Ketamine AND Hyperalgesia) Refined by: Document Types: Articles	58

IV.1.3. Selección de estudios

Dos revisores (JFGH y JAMM) realizaron la búsqueda de forma independiente y evaluaron la idoneidad de los artículos para su inclusión. En caso de desacuerdo, los revisores discutieron las discrepancias y decidieron si incluir o no el artículo. Si no pudieron llegar a un acuerdo, un tercer revisor (AS) participó en el proceso. En una fase de preselección, los resúmenes de todos los artículos recopilados en la búsqueda bibliográfica se examinaron para determinar su elegibilidad. Aquellos estudios potencialmente elegibles fueron luego evaluados en profundidad con el texto completo antes de la inclusión.

IV.1.4. Proceso de recolección de datos

La información relevante de los artículos seleccionados fueron extraídos y pasados a una hoja de cálculo diseñada por un solo autor (JFGH) mediante un procedimiento estandarizado. Se intentó contactar dos veces por correo electrónico con los autores de un trabajo original que cumplía con los criterios de inclusión pero tenían alguna información faltante sobre las medias y la desviación²¹⁸. La información extraída por JFGH fue revisada de forma independiente por dos autores (JAMM y AS).

IV.1.5. Variables de estudio

Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: diseño del trabajo, población de estudio, regímenes de ketamina y remifentanilo, descripción del y de los grupos experimentales, tipo de procedimiento quirúrgico, estrategias de analgesia postoperatoria, período de seguimiento y medidas de resultado (Tabla 10).

Las variables principales fueron el consumo acumulado de morfina (mg) en las primeras 24 horas y la intensidad del dolor a las 0, 2, 4, 12 y 24 horas. La intensidad del dolor se estandarizó estadísticamente en una escala analógica visual (VAS) de 0-10 cm. Debido al pequeño número y la naturaleza heterogénea de los artículos seleccionados, sólo hubo dos variables secundarias: el tiempo transcurrido hasta el primer rescate analgésico y la presencia de efectos adversos derivados de la ketamina u opioides. La satisfacción del paciente y los efectos adversos psicóticos en la cirugía menor se excluyeron del metanálisis, ya que no se pudieron obtener dichos datos.

Tabla 10^{19,220} Detalles de los estudios seleccionados

Autor	Año	(K/control)	Protocolo con ketamina	Remifentanilo	Cirugía	N₂O	Anestesia	Analgesia
<u>Aubrun</u> ²²¹	2008	45/45	0,5mg/kg iv preincisión quirúrgica+ 5mg/ml en PCA postoperatoria	0.5 µg/kg/min	Ginecológica	NO	Propofol	PCA morfina
<u>Ganne</u> ¹¹¹	2005	30/31	0,15mg/kg iv + 2 µg/kg/min	0.25 µg/kg/min	ORL	NO	Propofol	PCA morfina + Paracetamol 1g/6h+ metilprednisolona 2mg/kg/día
<u>Guignard</u> ²²²	2002	25/25	0,15mg/kg iv + 2 µg/kg/min	0.25 µg/kg/min	Laparotomía colorrectal	NO	Desfluorane	PCA morfina
<u>Hadi</u> ²²³	2013	30/15	1 µg/kg/min(+/- 1 µg/kg/min postoperatoria)	0.2 µg/kg/min	Microdiscectomía lumbar	SI	Sevofluorane	PCA morfina
<u>Hadi</u> ²²⁴	2010	15/15	1 µg/kg/min	0.2 µg/kg/min	Artrodesis lumbar	SI	Sevofluorane	Bomba morfina
<u>Jaksch</u> ²²⁵	2002	15/15	0,5mg/kg iv + 2 µg/kg/min	0.5 µg/kg/min	Artroscopia rodilla LCA	NO	Propofol	PCA morfina
<u>Joly</u> ²²	2005	24/25	0,5mg/kg iv + 5 µg/kg/min+2 µg/kg/min infusion postoperatoria	0.4 µg/kg/min	Abdominal	NO	Desfluorane	PCA morfina
<u>Leaf</u> ²²⁶	2015	28/28	5 µg/kg/min	0.4 µg/kg/min	Colecistectomía laparoscópica	NO	Isoflourane	PCA morfina
<u>Lee</u> ²²⁷	2014	20/20	0,3mg/kg+ 3 µg/kg/min	4 ng/ml	Colecistectomía laparoscópica	NO	Sevofluorane	PCA morfina
<u>Sahin</u> ¹¹⁶	2004	17/16	0,5mg/kg iv	0.1 µg/kg/min	Discectomía lumbar	SI	Desfluorane	PCA morfina
<u>Van Elstraete</u> ²²⁸	2004	20/20	0,5mg/kg iv + 2 µg/kg/min	0.25 µg/kg/min	Amigdalectomía	NO	Propofol	Morfina i.v.
<u>Yalcin</u> ¹¹⁵	2012	30/30	0,5mg/kg	0.4 µg/kg/min	Histerctomía abdominal total	NO	Desfluorane	PCA morfina

K: Ketamina; N2O: Protóxido de nitrógeno

IV.1.6. Posibilidad de sesgo

La calidad metodológica de los ECA se analizó mediante las escalas PEDro²²⁹ y Jadad²³⁰. La escala PEDro es una escala de 11 ítems que evalúa i) notificación de criterios de selección, ii) asignación aleatoria de los sujetos participantes, iii) ocultación de la asignación, iv) homogeneidad entre los grupos al inicio en relación con los indicadores pronósticos más importantes (características basales), v) enmascaramiento (ciego) de los participantes, vi) enmascaramiento (ciego) de los terapeutas, vii) enmascaramiento (ciego) de investigadores que miden al menos un resultado clave, viii) proporción de participantes iniciales que contribuyen con medidas a los resultados clave, ix) análisis por intención de tratar, x) presentación de comparaciones estadísticas entre los grupos, y xi) presentación de medidas específicas y variabilidad de los resultados clave. Se asigna un punto a cada criterio uniendo los dos puntos últimos. El resultado total posible oscila entre 0-10. Una puntuación de 9-10 indican una excelente calidad, 6-8 de buena calidad, 4-5 calidad aceptable y <4 mala calidad²¹⁹. Con la escala de Jadad, los estudios reciben una puntuación de 0 a 5 puntos (con valoraciones más altas que representan una mejor calidad metodológica) según si i) se describen como aleatorios, ii) si se realizan a doble ciego, iii) proporcionan información detallada sobre retiros o abandonos, iv) utilizan una secuencia de asignación al azar adecuada, y vi) es adecuado el método de doble ciego. Como los estudios de baja calidad metodológica pueden sobreestimar los beneficios del tratamiento²³¹, sólo incluimos los estudios con un puntaje de PEDro de 6 o mayor^{232,233} y un puntaje de Jadad de 3 o mayor²³⁴ (Anexo 6).

IV.1.7. Análisis estadístico

Los 12 ensayos clínicos aleatorizados se agruparon en 16 subgrupos según la variable analizada y el tipo de cirugía (mayor o menor) (Tabla 11). Un estudio podría pertenecer a más de un grupo si informaba de más de una variable o analizaba tanto la cirugía mayor como la menor. Los estudios también podrían aparecer más de una vez en el mismo subgrupo si realizaran comparaciones con diferentes grupos en las mismas condiciones.

Las variables analizadas fueron la intensidad del dolor medida en una Escala Visual Analógica (EVA) de 10 puntos, donde 0 indicaba ausencia de dolor y 10 indicaba el peor dolor posible; consumo de morfina (mg); tiempo para el primer rescate analgésico

(minutos); incidencia de NVPO, e incidencia de eventos adversos relacionados con ketamina. Todos los ECA compararon la administración de ketamina y morfina (grupo de intervención) versus morfina aislada (grupo de control).

Se realizó un metanálisis en cada subgrupo para comparar el tamaño del efecto entre el grupo de intervención y el de control. Se utilizaron las diferencias de medias estandarizadas (DME) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para las variables continuas (EVA, consumo de morfina y tiempo hasta el primer rescate analgésico), mientras que se utilizó el riesgo relativo (RR) y el IC 95% para la incidencia de NVPO y eventos psicóticos (ansiedad, alteraciones visuales, deterioro cognitivo o síntomas psicóticos floridos como delirio o alucinaciones). El nivel de significancia estadística se estableció en $P < 0.05$.

La heterogeneidad se determinó usando la prueba *Dersimonian y Laird* y la estadística *Cochran Q*. Se utilizó un modelo de efectos fijos para los estudios con homogeneidad y un modelo de efectos aleatorios cuando hubo heterogeneidad significativa. Los resultados de los metanálisis se muestran en gráficos tipo forest-plot. Éstos muestran las diferencias entre los grupos de intervención y control para los valores medios, y los RR, que muestran las medias generales, junto con los intervalos de confianza correspondientes. Se analizó el sesgo de publicación (solo en subgrupos con tres o más estudios) utilizando la prueba de Begg (estadístico *Z*) y la prueba de Egger (estadístico *t*). Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para estudiar la contribución de cada estudio a la estimación del efecto global. Los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa de software estadístico *EPIDAT 3.1* (Tabla 11).

Tabla 11. Características de los subgrupos de estudios incluidos en el metanálisis.

Subgrupo	Estudios incluidos	Medida del efecto	Prueba de Heterogeneidad	Tipo de Modelo	Sesgo de publicación
1	<i>Van Elstraete, -30MIN (2004)</i> <i>Leal, -30MIN (2015)</i> <i>Van Elstraete, -1H (2004)</i> <i>Leal, -1H (2015)</i> <i>Van Elstraete, -2H (2004)</i> <i>Leal, -2H (2015)</i>	EVA 0-2H CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q=225.2737; df=5; P < 0.001	Efectos aleatorios	Inexistente Z=1.5029; p = 0.1329 T=-1.3473; p = 0.2492
2	<i>Jaksch, -1H (2002)</i> <i>Jaksch, -2H (2002)</i> <i>Aubrun, 0-30MIN (2008)</i>	EVA 0-2H CIRUGIA MAYOR	Hay homogeneidad Q=1.1184; df=2; P = 0.5717	Efectos fijos	Inexistente Z < 0.001; p > 0.999 T=1.2596; p = 0.4272
3	<i>Van Elstraete (2004)</i> <i>Leal (2015)</i>	EVA 4H CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q=14.7884; df=1; P = 0.001	Efectos aleatorios	--
4	<i>Joly (2005)</i> <i>Ganne (2005)</i> <i>Aubrun (2008)</i>	EVA 4H CIRUGIA MAYOR	Hay heterogeneidad Q = 21.5624; df = 2; P < 0.001	Efectos aleatorios	Inexistente Z < 0.001; p > 0.999 T = -0.6603; p = 0.6285
5	<i>Van Elstraete (2004)</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i> <i>Leal (2015)</i>	EVA 12H CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q = 104.3763; df = 3; P < 0.001	Efectos aleatorios	Existe sesgo Z = 1.6984; p = 0.0894 T = -7.5979; p = 0.0169
6	<i>Joly (2005)</i> <i>Ganne (2005)</i> <i>Aubrun (2008)</i>	EVA 12 H CIRUGIA MAYOR	Hay heterogeneidad Q = 81.4968; df = 2; P < 0.001	Efectos aleatorios	Inexistente Z = 1.0445; p = 0.2963 T = 2.0911; p = 0.2840
7	<i>Van Elstraete (2004)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Leal (2015)</i>	EVA 24H CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q = 197.5201; df = 3; P < 0.001	Efectos aleatorios	Inexistente Z = 1.6984; p = 0.0894 T = -2.1538; p = 0.1641
8	<i>Joly (2005)</i> <i>Ganne (2005)</i> <i>Aubrun (2008)</i>	EVA 24H CIRUGIA MAYOR	Hay heterogeneidad Q = 71.2937; df = 2; P < 0.001	Efectos aleatorios	Inexistente Z = 1.0445; p = 0.2963 T = 3.5866; p = 0.1731
9	<i>Van Elstraete (2004)</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i> <i>Leal (2015)</i>	CONSUMO DE MÓRFICOS EN CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q = 118.7848; df = 3; P < 0.001	Efectos aleatorios	Existe sesgo Z = 1.6984; p = 0.0894 T = -16.5343; p = 0.0036
10	<i>Sahin (2004)</i> <i>Ganne (2005)</i> <i>Aubrun (2008)</i> <i>Hadi (2010)</i> <i>Guignard (2012)</i> <i>Yalcin (2012)</i>	CONSUMO DE MÓRFICOS EN CIRUGIA MAYOR	Hay heterogeneidad Q = 326.9692; df = 5; P < 0.001	Efectos aleatorios	Existe sesgo Z = 1.5029; p = 0.1329 T = -5.3088; p = 0.0061
11	<i>Van Elstraete 2004</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i>	TIEMPO HASTA EL PRIMER RESCATE EN CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q = 105.1229; df = 2; P < 0.001	Efectos aleatorios	Existe sesgo Z = 1.0445; p = 0.2963 T = 419.7603; p = 0.0015
12	<i>Jaksch (2002)</i> <i>Guignard (2002)</i> <i>Sahin (2004)</i>	TIEMPO HASTA EL PRIMER	Hay heterogeneidad Q = 225.8723;	Efectos aleatorios	Inexistente Z = 0.3397; p = 0.7341

MATERIAL Y MÉTODOS

	<i>Joly (2005)</i>	RESCATE EN CIRUGIA MAYOR	df = 3; $P < 0.001$		T = 3.6662; p = 0.0670
13	<i>Van Elstraete (2004)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Leal (2015)</i>	NVPO EN CIRUGIA MENOR	Hay heterogeneidad Q = 3.9975; df = 3; P = 0.2617	Efectos aleatorios	Inexistente Z = -0.3397; p = 0.7341 T = -0.2830; p = 0.8038
14	<i>Guignard (2002)</i> <i>Jaksch (2002)</i> <i>Joly (2005)</i> <i>Ganne (2005)</i> <i>Aubrun (2008)</i>	NVPO EN CIRUGIA MAYOR	Hay homogeneidad Q = 1.7537; df = 4; P = 0.7809	Efectos fijos	Inexistente Z = 0.7348; p = 0.4624 T = 1.0131; p = 0.3856
15**	<i>Van Elstraete(2004)</i> <i>Hadi (a) (2013)</i> <i>Hadi (b) (2013)</i> <i>Leal (2015)</i>	EVENTOS PSICÓTICOS CIRUGIA MENOR	--	--	--
16	<i>Jaksch (2002)</i> <i>Aubrun (2008)</i>	EVENTOS PSICÓTICOS CIRUGIA MAYOR	Hay homogeneidad Q = 0.1108; df = 1; P = 0.7393	Efectos fijos	--
*No se muestran los resultados con subgrupos con menos de tres artículos. PONV, náuseas y vómitos post-operatorios; VAS, escala analógica visual. ** El subgrupo 15 no fue incluido finalmente en el metaanálisis.					

IV.2. MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO B

IV.2.1. Diseño del estudio y aspectos éticos

Presentamos un ensayo clínico aleatorizado de fase III, paralelo, a doble ciego, con comparador activo, que fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (07/06/2013, Anexo 2) y registrado en la Base de Datos Europea de Ensayos Clínicos (*EudraCT*, 2013-001547-31)

Basándose en la declaración del Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1996 y 2008), las normas reguladores de Buena Práctica Clínica y en otras guías éticas internacionales y locales para investigación biomédica en sujetos humanos, el estudio se realizó en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos.

La posibilidad de participar en el estudio se comunicó a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión-exclusión, durante la entrevista-consulta preanestésica. Durante la primera entrevista se explicó verbalmente y por escrito en lenguaje inteligible, la naturaleza experimental y el carácter voluntario del estudio, sus objetivos, beneficios clínicos, requerimientos, así como las ventajas, inconvenientes y posibles riesgos de la técnica. Se les animó a realizar las preguntas que consideraran oportunas, dándoles tiempo para considerar su inclusión en el estudio. Previamente a cumplimentar el documento de consentimiento informado (Anexo 3), se insistió en la completa libertad para revocarlo y abandonar el estudio, asegurándoles que se mantendrá una pauta analgésica convencional sin detrimento en la calidad de ésta.

Los datos obtenidos de los pacientes fueron tratados siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y normativa actual sobre protección de datos. En este sentido, no se incluyeron los nombres de los sujetos en ningún formulario, base de datos, publicación o comunicación, excepto cuando lo exijan las leyes. Los datos personales que permitían identificar a los sujetos serán sustituidos por un código numérico con el objetivo de anonimizar al sujeto del ensayo.

IV.2.2. Población a estudio

La población de estudio estaba constituida por pacientes programados de artrodesis instrumentada lumbar, llevada a cabo en el Complejo Universitario Hospitalario de Granada (CUHG), entre Septiembre 2013 y Febrero 2015. Los pacientes tenían que cumplir los criterios de selección (todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión) que se refieren a continuación.

IV.2.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes del HUVN programados para cirugía mayor ortopédica (artrodesis de 1-3 vertebras).
- Edad comprendida entre 18 a 65 años.
- Pacientes con riesgo anestésico (ASA) I-III.
- Consentimiento informado para la participación en el estudio.

IV.2.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes clasificados con riesgo anestésico (ASA) >3
- Pacientes con artrodesis en >3 vertebras
- Pacientes menores de 18 años o mayores de 65 años
- Pacientes con demencia o retraso mental moderado-grave
- Pacientes con dolor crónico post-laminectomía
- Intervención previa de columna
- Ingesta crónica de alcohol
- Adicción a drogas
- Antecedentes de psicosis
- Consumo crónico de cannabis
- Hipertensión intracraneal, lesiones cerebrales, epilepsia
- Hipertensión arterial descompensada
- Glaucoma crónico de ángulo abierto
- Paciente alérgico a opiáceos o butirofenonas
- Anestesia balanceada en la que se utilicen anestésicos volátiles (gases) durante

MATERIAL Y MÉTODOS

el intraoperatorio

- Analgesia con metamizol magnésico

IV.2.3. Aleatorización

Los pacientes fueron aleatorizados de manera simple computarizada, en una proporción 1:1 a cada grupo de tratamiento (Morfina-MO- vs Morfina + Ketamina - MK-) mediante un esquema generado por el servicio de Farmacia del CUHG. El estudio fue enmascarado para el paciente y los investigadores. Los evaluadores seleccionaron los participantes según los criterios de inclusión y exclusión. Un colaborador del estudio tuvo la tarea única y específica de asignar a los participantes a cada uno de los grupos por medio de la secuencia de aleatorización. La asignación fue ocultada a los evaluadores mediante cartucho de PCA idénticos numerados desde el servicio de Farmacia y desvelada únicamente al final del estudio.

Se asumió que los códigos de enmascaramiento solo se desvelarían en situaciones de emergencia o por motivos de seguridad del paciente, siendo correspondientemente documentado el motivo y retirando al paciente del estudio en dicho caso.

IV.2.4. Descripción de las variables

IV.2.4.1. Variables independientes

A) Biopsicosociales:

- Edad
- Sexo
- IMC
- Fumador

B) Clínicas:

- Características de la intervención: número de espacios lumbares intervenidos, duración de la anestesia general, dosis de remifentanilo y de fentanilo durante el procedimiento.

- Características clínicas: EVA previo, painDETECT previo, duración del dolor en meses, índice Apfel, intolerancia al tramadol.
- ASA (Sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists) para estimar el riesgo que plantea la anestesia, graduando del grado I-IV.

IV.2.4.2. Variables dependientes

IV.2.4.2.1. Principal

- Dosis total de cloruro morfíco administrado a través de la PCA intravenosa para producir analgesia satisfactoria (EVA inferior a 3) a las 24, 48 y 72h tras la intervención.

IV.2.4.2.2. Secundarias

- NVPO, a las 24, 48 y 72 h, evaluados mediante la medicación de rescate. Se categorizaron en ausencia o NVPO leves y NVPO moderadas, intensas o severas.
- EVA basal y en movimiento en las primeras 72h.
- Puntuación Pain-Detect previo a la intervención y a las 72h.
- Otras variables recogidas en el cuestionario de la Unidad de Dolor Agudo del HUVN. (Hospital Universitario virgen de las Nieves): En escalas visuales analógicas (1-10) el paciente señalará al terminar el estudio (ver Anexo 4, Cuestionario del Paciente).
- Otros efectos adversos: Diplopia, sueños vividos, alucinaciones (ver hoja de recogida de efectos adversos, Anexo 5)

IV.2.5. Procedimientos: (Intraoperatorio y postoperatorio)

El procedimiento anestésico fue el mismo para todos los pacientes de ambos grupos para minimizar los factores de confusión preoperatorios e intraoperatorios, siguiendo el siguiente protocolo.

Los pacientes fueron premedicados con midazolam (0.05-0.08 mg/kg, iv). La inducción anestésica se realizó con propofol (3 mg/kg, iv), y fentanilo (2 µg/kg, iv). Como relajante neuromuscular se usó rocuronio (0.6 mg/kg, iv) guiado por monitorización de la respuesta neuromuscular (TOF -*Tren de Cuatro*-). El mantenimiento de la anestesia general se realizó con propofol (4 mg/kg/h, iv) y remifentanilo (0.10-0.20 µg/kg/min, iv). Si la cirugía demandaba mayores cantidades de analgesia (Tensión Arterial Media o Frecuencia Cardíaca > 20% del basal o existía una amplia variabilidad del BIS) se administraba un bolo iv de remifentanilo 0.25 µg/kg y se aumentaba la perfusión basal de remifentanilo un 25%. La profundidad hipnótica fue monitorizada electroencefalográficamente con un monitor de índice biespectral (BIS). El BIS se mantuvo entre 45 y 60. Durante el mantenimiento anestésico la relajación fue guiada por TOF mediante una perfusión continua de rocuronio (5 µg/kg/min).

Treinta minutos antes de finalizar la cirugía todos los pacientes recibieron analgesia preventiva iv con paracetamol (15 mg/kg), dexketoprofeno (0.7 mg/kg) y morfina (0.15 mg/kg). Como profilaxis antiemética se administró dexametaxona (8 mg iv) siguiendo los criterios de Apfel, y si cumplía algún criterio más de dicha escala (sexo femenino, no fumador o historia de NVPO el paciente recibía además ondansetrón (4 mg, iv). Al final de la cirugía se procedía a la reversión del bloqueo neuromuscular guiado por TOF con atropina (20 µg/kg) y neostigmina (40 µg/kg) o bien con sugammadex.

Tras la intervención quirúrgica los pacientes se trasladaban a la Unidad de Reanimación, donde se les administraba el sistema de PCA iv (CADD ®, Smiths Medical, Kent, UK) con el siguiente protocolo: bolo 1 ml, máximo de 6 bolos/h, tiempo de cierre 10 min. Cada ml de la dilución contenía 1 mg de morfina (Grupo MO) o bien morfina (1 mg) y ketamina (1 mg) en el grupo MK. Previamente se validó la estabilidad de la mezcla²¹². Los rescates analgésicos consistieron en bolos médicos administrados de 3 ml de dilución en caso de bloqueo activado de la bomba durante el periodo del estudio. La administración de rescate para NVPO consistió en ondansetrón (4mg iv),

metoclopramida (10mg iv), dexametaxona (4mg iv) y en última instancia, en caso de vómitos incoercibles, haloperidol iv 2 mg²³⁵.

En nuestro estudio optamos por la PCA como reconocido estándar en los estudios de analgesia postoperatoria por las ventajas que aporta (comentadas anteriormente). Empleamos la vía interavenosa por la facilidad de acceso y la menor variabilidad interindividual, con los parámetros de configuración optimizados para el tipo de cirugía según la literatura, y sin perfusión continua (se administró en forma de bolos), buscando una mayor seguridad y siguiendo las recomendaciones de las últimas guías.

IV.2.6. Estadística

IV.2.6.1. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en un estudio previo sobre el efecto de la asociación de morfina y ketamina, respecto a solo morfina para el control del dolor postoperatorio en cirugía torácica mediante dispositivos PCA²³⁶. Los autores encontraron diferencias entre los grupos de una media de 12 unidades de consumo acumulado de morfina, con una desviación estándar de 16. Asumiendo $\beta = 0.2$ (potencia 80%) y $\alpha = 0.05$, se calculó un total de 34 pacientes por grupo para ser capaces de detectar alguna significación estadística entre los dos grupos en la variable principal (consumo acumulado de morfina a las 72h) usando un test t no pareado.

IV.2.6.2. Análisis interino

Se realizó un análisis interino de la eficacia de la variable principal cuando 20 pacientes de cada grupo terminaron el procedimiento y se recogieron los correspondientes datos. El método utilizado fue *The Hwang-Shih*²³⁷. El análisis interino de una cola fue llevado a cabo con una significación estadística de 0,0025¹¹³.

La evaluación estadística de la eficacia de la variable principal fue realizada usando datos validados del análisis por intención de tratar (ITT). Nosotros asumimos que los datos faltantes fueron *Missing at Random* (MAR). Por tanto, dichos valores fueron estimados *ad hoc* mediante el método de imputación múltiple por modelo de ecuaciones encadenadas (*Chained Equation Model*, MICE)²³⁷. Además, realizamos una

MATERIAL Y MÉTODOS

aproximación por protocolo como análisis de sensibilidad.

Con el objeto de estar seguros de que el resultado del ensayo clínico no resultaba en unas diferencias entre grupos que fueran falsas debido a no haber alcanzado el tamaño de muestra inicialmente previsto, se llevó a cabo el cálculo de la potencia condicional. Es decir, de la probabilidad de detectar las diferencias previstas a priori con un tamaño de muestra menor del estimado inicialmente. Este cálculo arrojó un resultado por encima de 0,999 lo que nos hizo pensar que, efectivamente, con el tamaño de muestra alcanzado hasta ese instante disponíamos de potencia más que suficiente para la detección del efecto.

IV.2.6.3. Análisis de las variables

La variable principal se analizó siguiendo las indicaciones de las guías CONSORT mediante dos procedimientos: por protocolo y por intención de tratar. En ambos casos se realizó un análisis de sensibilidad mediante diferentes procedimientos para asegurar el efecto del grupo. Tras un análisis crudo con los datos brutos, se realizó otro mediante un modelo de regresión lineal multivariable, usando como covariables aquéllas que habían dado significativo previamente o que se consideraban por su relevancia clínica variables confusoras (la puntuación VAS previa a la intervención, el consumo total de remifentanilo durante la intervención, la duración del dolor previa a la intervención, el riesgo de NVPO y el efecto de ser cumplidor). Los datos de dosis acumuladas de morfina fueron transformadas por logaritmo para conseguir normalidad y homogeneidad, con el test de Bonferroni *post hoc*.

En el análisis de los efectos de las NVPO las categorías fueron agrupadas para el estudio estadístico. Por un lado se asoció en un mismo grupo la categoría 0 (sin necesidad de rescate antiemético) y 1 (moderadas NVPO). Por otro lado, las categorías 2, 3 y 4 fueron agrupadas (NVPO moderadas a severas). Un análisis de regresión logística fue realizado sobre estos datos agrupados. El nivel de significación estadística se estableció en $P \leq 0.05$.

V. RESULTADOS

V.1. Resultados del Estudio A

V.1.1. Criterios de selección

Tras aplicar los criterios de inclusión en una búsqueda inicial se identificaron un total de 170 artículos potencialmente elegibles. Tras obviar duplicidades y aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron finalmente un total de 15 ensayos clínicos (Figura 3). Dos de los ECA fueron excluidos porque la morfina no se empleaba como analgesia postoperatoria^{232,233}, mientras que otro se encontraba escrito en chino²³⁴. Por tanto, la revisión sistemática se compone de doce ECA que incluyen un total de 569 adultos.

A continuación se mencionan las razones de la exclusión de artículos. Existen revisiones sistemáticas recientes comparando varios antagonistas NMDA, como los de *Liu et al. 2012*²⁰⁵ y *Wu et al. 2015*²⁰⁶, que fueron excluidas porque en dichas revisiones se incluía el uso de otros antagonistas NMDA (Sulfato de Magnesio y Amantadina). Así mismo, aquellos artículos cuya población de estudio era pediátrica o los que usaban como analgesia postoperatoria otro opioide distinto a la morfina también fueron descartados.

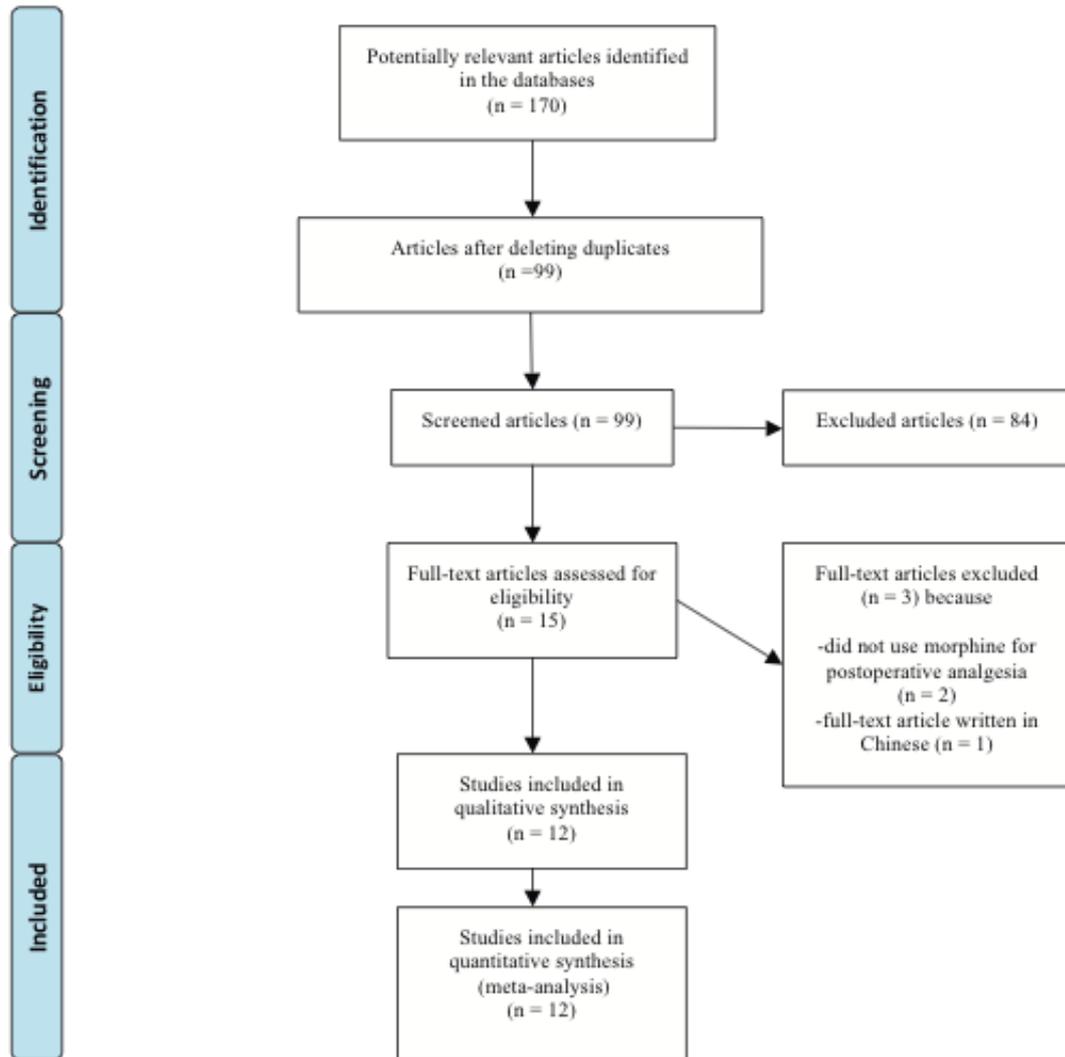
V.1.2. Características del grupo de estudio

Los 12 ECA se publicaron entre los años 2002 y 2015 (Tabla 10) y se realizaron en seis países: Francia, Austria, Jordania, Brasil, Corea y Turquía. Nueve ECA fueron realizados en 413 pacientes sometidos a cirugía mayor, mientras que tres (156 pacientes) incluyeron pacientes sometidos a cirugía menor. Aunque los 12 ECA utilizaron morfina para controlar el dolor postoperatorio, los regímenes de administración variaron. Diez estudios administraron morfina a través de un sistema de analgesia controlado por el paciente (uno de éstos también utilizó paracetamol) y dos no especificaron el tipo de bomba o el sistema de infusión utilizado.

V.1.3. Diagrama de flujo

En la Figura 3 se ilustra las distintas fases de la realización del metanálisis mediante un diagrama de flujo.

Figura 3 Diagrama de flujo de la selección de artículos para el metanálisis.



V.1.4. Síntesis de resultados

Las variables principales previamente mencionadas: consumo de morfina, intensidad del dolor, tiempo hasta el primer rescate y efectos adversos postoperatorios, fueron

analizadas tras clasificar los estudios en las categorías de cirugía menor o mayor. Se obtuvo un total de 8 subgrupos de estudio para cada categoría, y por lo tanto se analizaron un total de 16 subgrupos.

No fue posible evaluar la incidencia de eventos psicóticos en el grupo de cirugía menor (subgrupo 15) porque sólo uno de los estudios arrojó un resultado diferente a 0. Las características de los 16 subgrupos se muestran en la Tabla 11, junto con los resultados de las pruebas de heterogeneidad y los sesgos de publicación asociados. Los subgrupos 2, 14 y 16 fueron homogéneos y el resto heterogéneos. El riesgo de sesgo de publicación se detectó en los subgrupos 5, 9, 10 y 11, y sus resultados, por lo tanto, deben interpretarse con precaución. Los resultados del metanálisis se resumen en la Tabla 11.

V.1.5. Análisis de los resultados de las distintas variables

V.1.5.1. Consumo acumulado de morfina

Nueve de los 12 ECA usaron el consumo acumulado de morfina como una variable de resultado para evaluar la eficacia analgésica de la ketamina en las primeras 24 horas. Los datos fueron heterogéneos en los grupos de cirugía mayor y menor ($P < 0,001$). Como se indica en la Tabla 12, en pacientes sometidos a cirugía menor el consumo de morfina en las primeras 24 horas fue significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo control, siendo las Diferencias de Medias Estandarizadas (DME) = -8.3099; IC 95%: -12.0904 a -4.5295. Este mismo hecho se produjo en pacientes que experimentaron cirugía mayor: DME = -4.0644, IC del 95%: -7.0110 a -1,1178 (Tabla 13).

En el caso de los estudios realizados en la cirugía menor, el análisis de sensibilidad mostró que la eliminación de los estudios de Van Elstraete *y cols.*²²⁸ y Leal *y cols.*²²⁶ cambiaría moderadamente el efecto global y aumentaría el rango del intervalo de confianza (IC), pero sin afectar a la significación estadística o a las conclusiones. En los estudios de cirugía mayor, sólo la eliminación del estudio de Guignard *y cols.*²²², conduciría a una pérdida de significación estadística (Anexo 7. Gráficas de influencia).

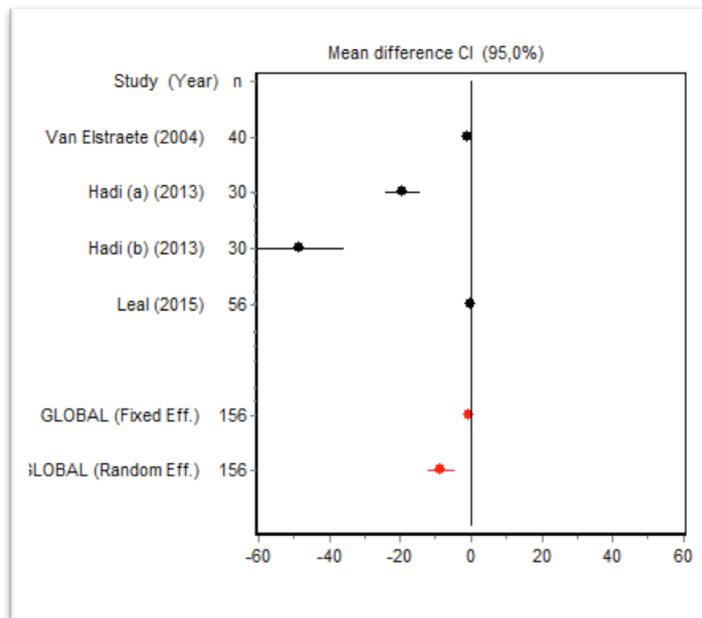
RESULTADOS

Tabla 12. Metanálisis. Consumo acumulado de morfina en 24 h postoperatorias. Cirugía menor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	-1.07 (-1.73;-0.40)	35.11
Hadi et al. (2013a)	30	-19.31 (-24.25;-14.37)	22.11
Hadi et al. (2013b)	30	-48.27 (-60.51;-36.04)	7.52
Leal et al. (2015)	56	-0.10 (-0.62;0.42)	35.26
Efectos aleatorios	156	-8.31(-12.09;-4.53)	

Tabla 12. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable consumo acumulado postoperatorio de morfina en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 4. Forest Plot para consumo acumulado de morfina en 24 h postoperatorias. Cirugía menor.



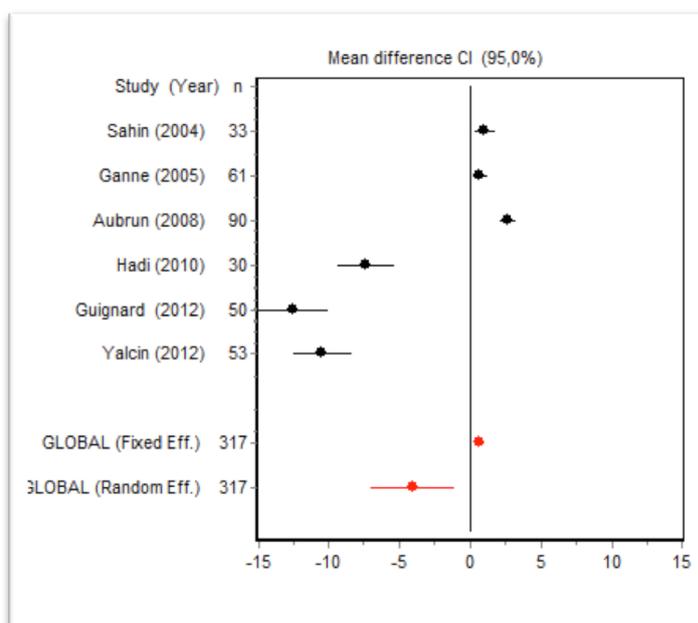
Heterogeneidad, $Q = 118.7848$; $df = 3$; $P < 0.001$

Tabla 13. Metanálisis. Consumo acumulado de morfina en 24 h postoperatorias. Cirugía mayor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Sahin et al. (2004)	33	1.04 (0.31;1.76)	17.32
Ganne et al. (2005)	61	0.69 (0.17;1.21)	17.42
Aubrun et al. (2008)	90	2.63(2.07;3.19)	17.40
Hadi et al. (2010)	30	-7.35 (-9.34 ;5.36)	16.21
Guignard et al. (2012)	50	-12.54 (-15.06;-10.02)	15.52
Yalcin et al. (2012)	53	-10.44 (-12.50;-8.38)	16.12
Random effects	317	-4.06 (-7.01;-1.12)	

Tabla 13. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable consumo acumulado de morfina en 24 h postoperatorias en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 5. Foresplot para consumo acumulado de morfina en cirugía mayor.



Heterogeneidad, $Q = 71.2937$; $df = 2$; $P < 0.001$

V.1.5.2. Intensidad del dolor postoperatorio

Ocho ECA que englobaban un total de 475 pacientes incluían la intensidad del dolor (medida con EVA) en reposo en las primeras 24 horas postoperatorias como variable de estudio. Los datos fueron heterogéneos en todos los puntos de seguimiento, excepto en las primeras 2 horas en el grupo de cirugía mayor (Fig. 7).

En cirugía mayor, el análisis no mostró diferencias entre los grupos para la variable intensidad del dolor a las 4, 12 y 24 horas (Tablas 17, 19, 21). Sin embargo, sí que hubo diferencias a las 2 horas (Tabla 15).

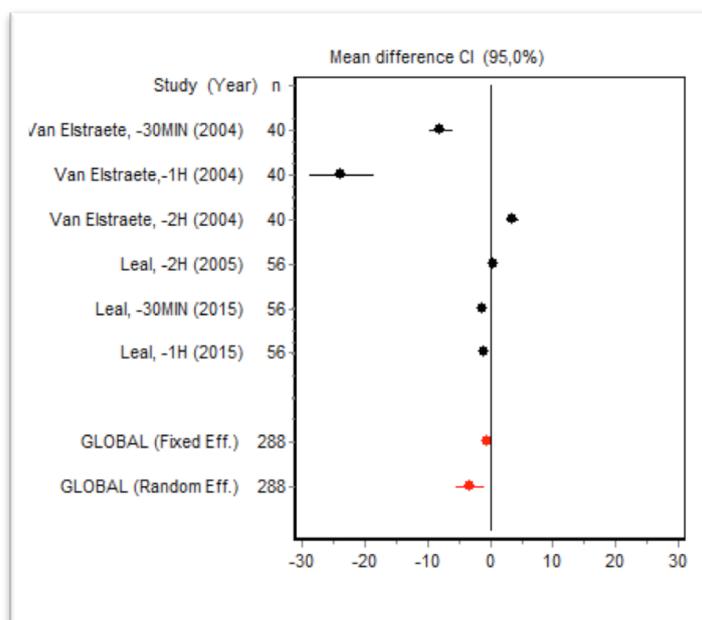
En cirugía menor, los análisis mostraron una disminución significativa en la intensidad del dolor con ketamina y morfina en comparación con la morfina sola en el grupo de cirugía menor a las 2, 12 y 24 horas (Tablas 14, 18, 20), pero no a las 4 horas (Tabla 16).

Tabla 14. Resultado metanálisis. EVA 0-2h en cirugía menor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004) 30 min	40	-7.83 (-9.65;-6.01)	16.74
Van Elstraete et al. (2004) 1 h	40	-23.55 (-28.75;18.36)	9.39
Van Elstraete et al. (2004) 2 h	40	3.69 (2.67; 4.70)	18.10
Leal et al. (2015) 30 min	56	-1.20(-1.78;0.63)	18.58
Leal et al. (2015) 1 h	56	-0.96(-1.51;-0.41)	18.59
Leal et al. (2015) 2 h	56	0.54(0.01;1.07)	18.60
Efectos aleatorios.	288	-3.15 (-5.40;-0.90)	

Tabla 14. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA 0-2 h) en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 6: Forest Plot para la variable EVA 0-2h en cirugía menor



Existe heterogeneidad. $Q=225.2737$; $df=5$; $P < 0.001$

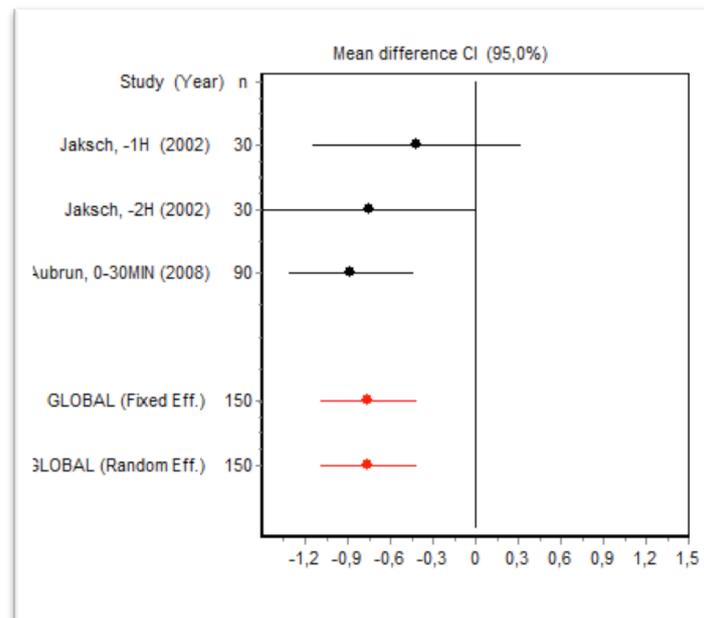
RESULTADOS

Tabla 15. Resultado metanálisis. EVA 0-2 h. Cirugía mayor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Jaksch et al. (2002) 1 h	30	-0.41 (-1.13; 0.32)	21.02
Jaksch et al. (2002) 2 h	30	-0.74 (-1.48; 0.01)	20.09
Aubrun et al. (2008) 0-30 min	90	-0.86 (-1.29; 0.43)	58.90
Efectos fijos	150	-0.74 (-1.07; -0.41)	

Tabla 15. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA 0-2 h) en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos fijos.

Figura 7. Forest Plot para EVA 0-2 h en cirugía mayor



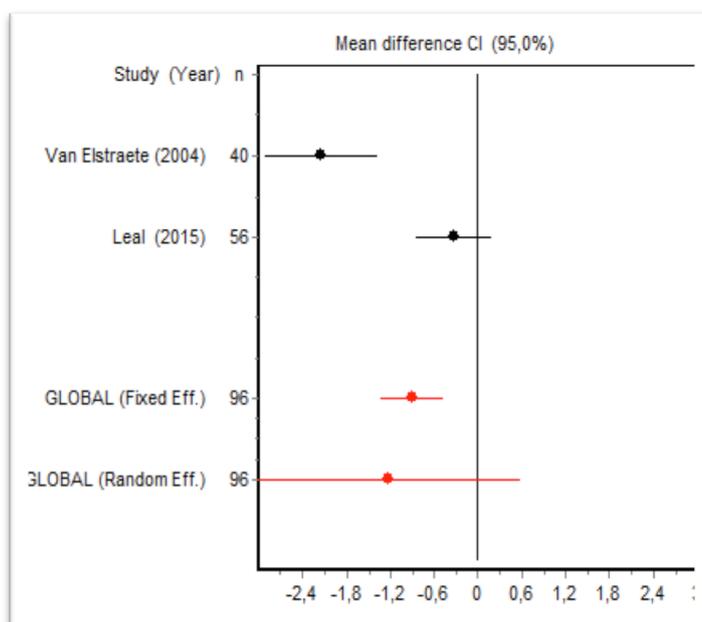
Existe homogeneidad. $Q=1.1184$; $df=2$; $P = 0.5717$

Tabla 16. Resultado metanálisis. EVA 4 h en cirugía menor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	-2.18 (-2.96;1.40)	48,73
Leal et al. (2015)	56	-0.33 (-0.86; 0.20)	51,27
Efectos aleatorios	96	-1.23 (-3.04;0.58)	

Tabla 16. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 4 h en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 8. Forest Plot para EVA 4h en cirugía menor



Existe heterogeneidad. $Q=14.7884$; $df=1$; $P < 0.001$

** Se compone sólo de 2 artículos.

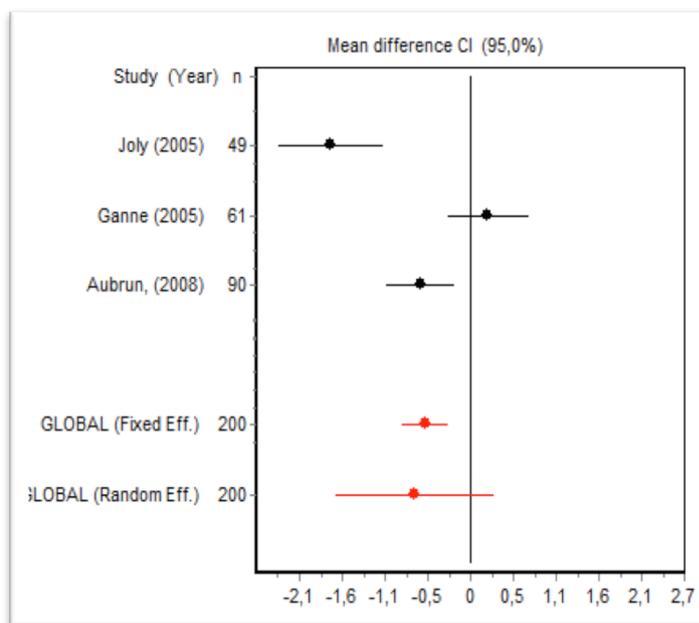
RESULTADOS

Tabla 17. Resultado metanálisis. EVA 4 h potsoperatorias en cirugía mayor

Estudio	n	DME (IC 95%)	Peso (%)
Joly et al. (2005)	49	-1.74 (-2.39;1.08)	31.73
Ganne et al. (2005)	61	0.22 (-0.28;0.72)	33.69
Aubrun et al. (2008)	90	-0.61 (-1.04; 0.20)	34.59
Efectos aleatorios	200	-0.69 (-1.68;0.29)	

Tabla 17. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 4 h en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 9. Forest Plot para EVA 4h en cirugía mayor



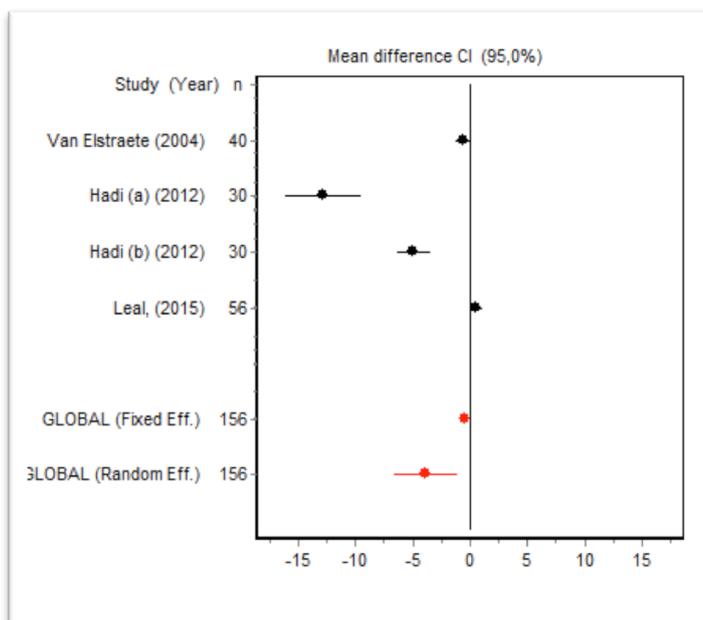
Existe heterogeneidad. $Q = 21.5624$; $df = 2$; $p < 0.001$.

Tabla 18. Resultado metanálisis. EVA 12 h. Cirugía menor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	-0.61(-1.25;0.02)	27.24
Hadi et al. (2013a)	30	-12.79(-16.10;-9.47)	19.70
Hadi et al. (2013b)	30	-4.92(-6.36;-3.49)	25.70
Leal et al. (2015)	56	0.56 (0.02;1.09)	27.36
Efectos aleatorios	156	-3.80 (-6.55;-1.06)	

Tabla 18. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 12 h en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 10. Forest Plot para EVA 12h. Cirugía menor



Existe heterogeneidad. $Q = 104.3763$; $df = 3$; $P < 0.001$.

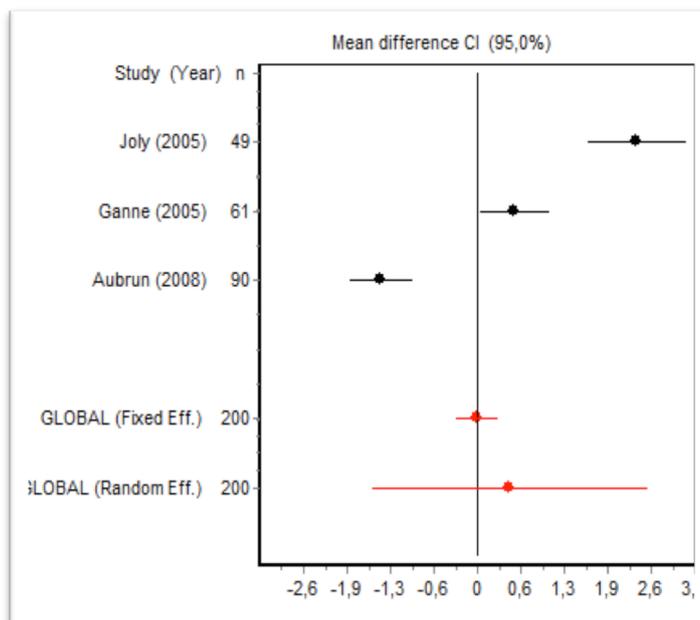
RESULTADOS

Tabla 19. Resultado metanálisis. EVA 12h. Cirugía mayor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Joly et al. (2005)	49	2.58 (1.82;3.34)	32.64
Ganne et al. (2005)	60	0.42 (-0.10;0.93)	33.58
Aubrun et al. (2008)	90	-1.12 (-1.56;-0.67)	33.78
Efectos aleatorios	199	0.61 (-1.30;2.51)	

Tabla 19. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 12 h en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 11. Forest Plot para EVA 12h. Cirugía mayor.



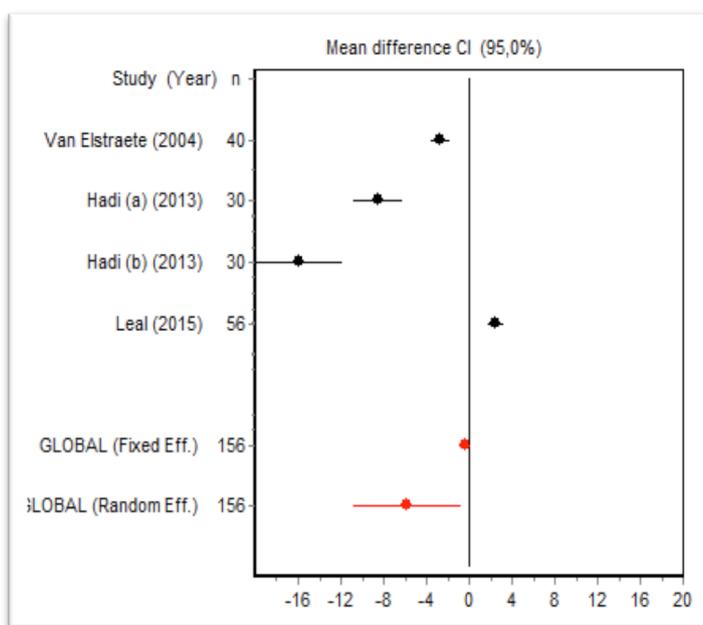
Existe heterogeneidad. $Q = 81.4968$; $df = 2$; $P < 0.001$.

Tabla 20. Resultado metanálisis. EVA 24 h. Cirugía menor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	-2.68 (-3.54;-1.83)	26.19
Hadi et al. (2013a)	30	-15.88 (-19.96;-11.80)	22.51
Hadi et al. (2013b)	30	-8.50 (-10.76-6.23)	25.95
Leal et al. (2015)	56	2.49(1.79;3.19)	26.25
Efectos aleatorios	156	-5.75 (-10.80;-0.70)	

Tabla 20. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 24 h en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 12. Forest Plot para EVA 24 h. Cirugía menor.



Existe heterogeneidad. $Q = 197.5201$; $df = 3$; $P < 0.001$

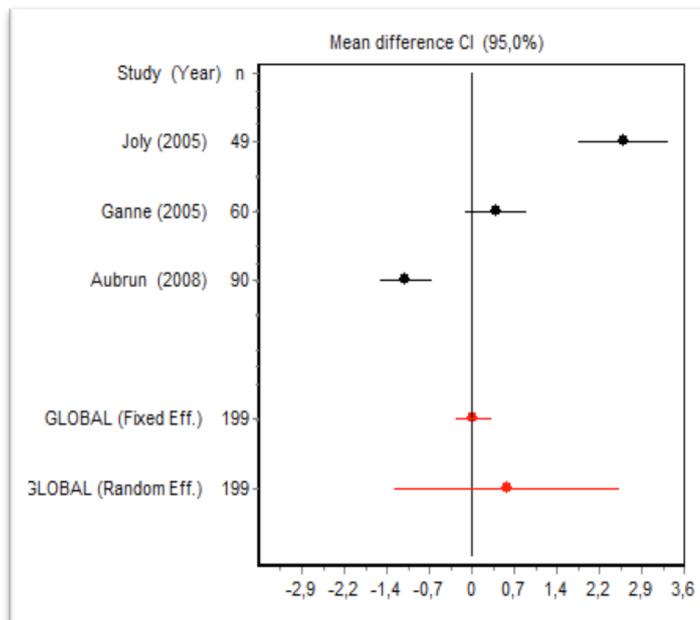
RESULTADOS

Tabla 21. Resultado metanálisis. EVA 24h. Cirugía mayor.

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Joly et al. (2005)	49	2.58 (1.82; 3.34)	32.64
Ganne et al. (2005)	60	0.42 (-0.10; 0.93)	33.58
Aubrun et al. (2008)	90	-1.12 (-1.56; -0.67)	33.78
Efectos aleatorios	199	0.61 (-1.30; 2.51)	

Tabla 21. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable intensidad del dolor postoperatorio (EVA) a las 24 h en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 13. Forest Plot para EVA 24h. Cirugía mayor.



Existe heterogeneidad. $Q = 71.2937$; $df = 2$; $P < 0.001$

Por lo tanto, se puede comprobar que la intensidad del dolor en las primeras 24 horas fue significativamente menor tras la asociación de morfina con ketamina en el grupo de cirugía menor (DME = -5,7507; IC. del 95%: - 10,8028 a -0,6986), pero no en el grupo de cirugía mayor (Tabla 21). De acuerdo con el análisis de sensibilidad, la eliminación de los estudios de VanElstraete²²⁸ y Hadi²²³ y cols . llevaría a una pérdida de significación estadística en algunos casos. Por otro lado, con la eliminación del estudio de Ganne¹¹¹ y cols. en el caso de la intensidad del dolor después de 4 horas en cirugía mayor, el resultado pasaría a ser estadísticamente significativo, mostrando resultados favorables para el grupo de ketamina (Anexo 7. Gráficas de influencia).

V.1.5.3. Tiempo hasta el primer rescate

En un total de 262 pacientes englobados en 6 ECA se evaluó el tiempo de la primera solicitud de analgesia en el período postoperatorio como variable estadística. Hubo tres ECA (100 pacientes) en el grupo de cirugía menor y cuatro (162 pacientes) en el grupo de cirugía mayor. En ambos grupos se apreció una heterogeneidad significativa ($P < 0,001$). El análisis Forest Plot muestra un tiempo significativamente mayor hasta el primer rescate analgésico en el grupo de ketamina más morfina en el grupo de cirugía mayor (DME = 5,8196; IC del 95%: 0,2130 a 11,4261), pero no en el de cirugía menor (Tabla 22 y 23). Sin embargo, si el estudio de Van Elstraete²²⁸ y cols., se eliminara, los resultados de la cirugía menor serían estadísticamente significativos (Anexo 7).

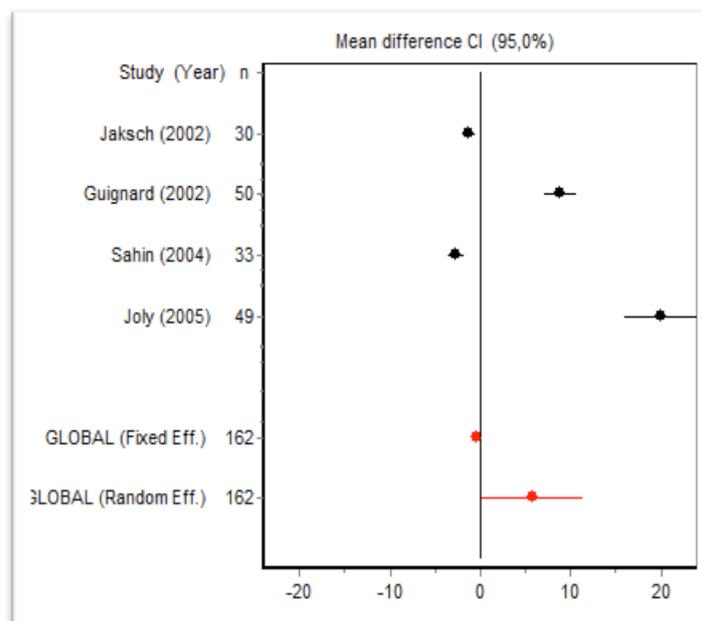
RESULTADOS

Tabla 22 Resultado metanálisis. Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía mayor

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Jaksch et al. (2002)	30	-1.25 (-2.03;-0.47)	25.88
Guignard et al. (2002)	50	8.86 (7.03; 10.68)	25.32
Sahin et al. (2004)	33	-2.65 (-3.58;-1.71)	25.82
Joly et al. (2005)	49	19.96 (15.97;23.95)	22.98
Efectos aleatorios	162	5.82 (0.21;11.43)	

Tabla 22. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios.

Figura 14. Forest Plot para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía mayor.



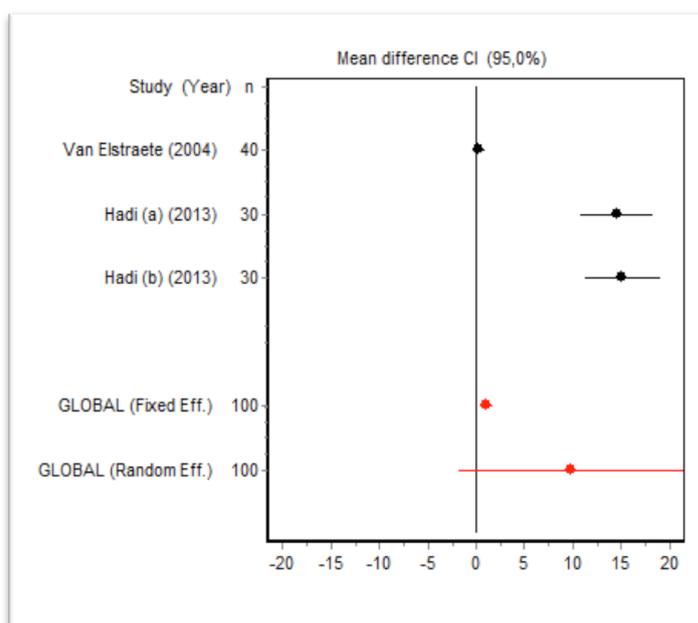
Existe heterogeneidad. $Q = 105.1229$; $df = 2$; $p < 0.001$

Tabla 23 Resultado metanálisis. Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía menor

Estudio	n	DME (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	0.33 (-0.30;0.96)	34.13
Hadi et al. (2013a)	30	14.61 (10.84;18.36)	32.98
Hadi et al. (2013b)	30	15.13 (11.26;19.03)	32.89
Efectos aleatorios	100	9.90 (-1.68;21.48)	

Tabla 23. Diferencias de medias estandarizadas (DME) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios

Figura 15 . Forest Plot para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía menor.



Existe heterogeneidad. $Q = 225.8723$; $df = 3$; $p < 0.001$.

RESULTADOS

V.1.5.4. Efectos adversos.

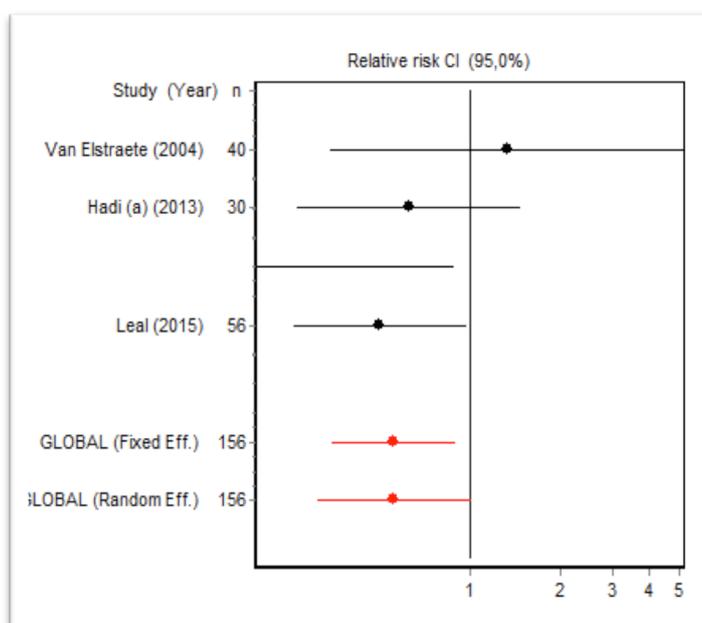
Ocho ECA que incluyeron 326 pacientes incluían un estudio sobre NVPO, mientras que dos que incluyeron 120 pacientes informaron sobre eventos psicóticos (Tabla 26). Según el análisis agrupado, la administración de ketamina no fue un factor protector ni de riesgo para la aparición de efectos adversos, ya que todos los IC para la medida global contenían el valor $RR = 1$, lo que indica que no hubo diferencias entre la intervención (morfina y ketamina) y el grupo de control (morfina). Esto implica que no hay diferencias entre el grupo de intervención y el control, por lo que el uso de ketamina, en principio, no conduce a una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos

Tabla 24. Resultado metanálisis. Incidencia de náuseas y vómitos. Cirugía menor.

Estudio	n	RR (IC95%)	Peso (%)
Van Elstraete et al. (2004)	40	1.33 (0.34;5.21)	15.88
Hadi et al. (2013a)	30	0.13 (0.02;0.89)	8.44
Hadi et al. (2013b)	30	0.63 (0.27;1.47)	32.07
Leal et al. (2015)	56	0.50 (0.25;0.97)	43.61
Efectos aleatorios	156	0.56 (0.31;1.01)	

Tabla 24. Riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos aleatorios

Figura 16: Forest Plot para la variable incidencia de náuseas y vómitos. Cirugía menor.



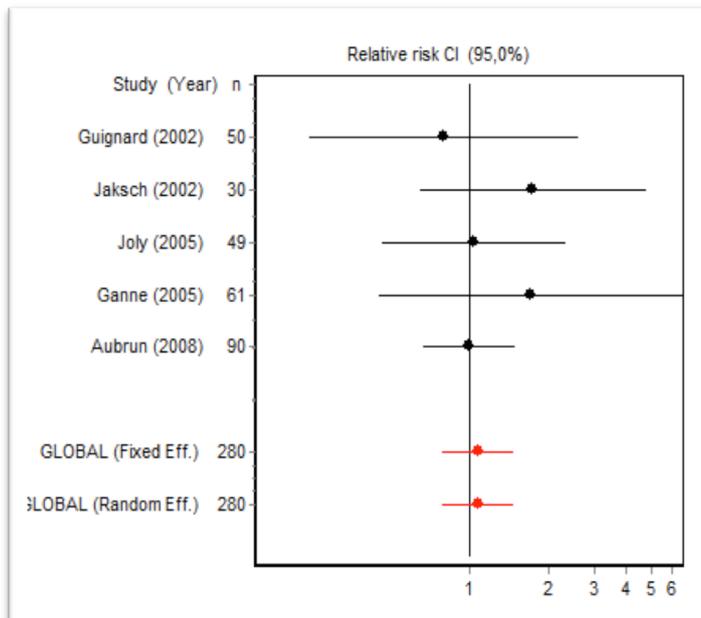
Existe heterogeneidad. $Q = 3.9975$; $df = 3$; $P = 0.2617$

Tabla 25. Resultado metanálisis. Incidencia de Náuseas y vómitos. Cirugía mayor.

Estudio	n	RR (CI95%)	Peso (%)
Guignard et al. 2002	50	0.80 (0.24;2.64)	7.08
Jaksch et al. 2002	30	1.75 (0.65;4.75)	10.10
Joly et al. 2005	49	1.04 (0.47;2.33)	15.57
Ganne et al. 2005	61	1.72 (0.45;6.58)	5.60
Aubrun et al. 2008	90	1.00 (0.67;1.50)	61.65
Efectos fijos.	280	1.08 (0.78;1.48)	

Tabla 25. Riesgo Relativo con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía mayor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos fijos

Figura 17: Forest Plot para la variable incidencia de náuseas y vómitos. Cirugía mayor



Existe homogeneidad. $Q = 1.7537$; $df = 4$; $P = 0.7809$.

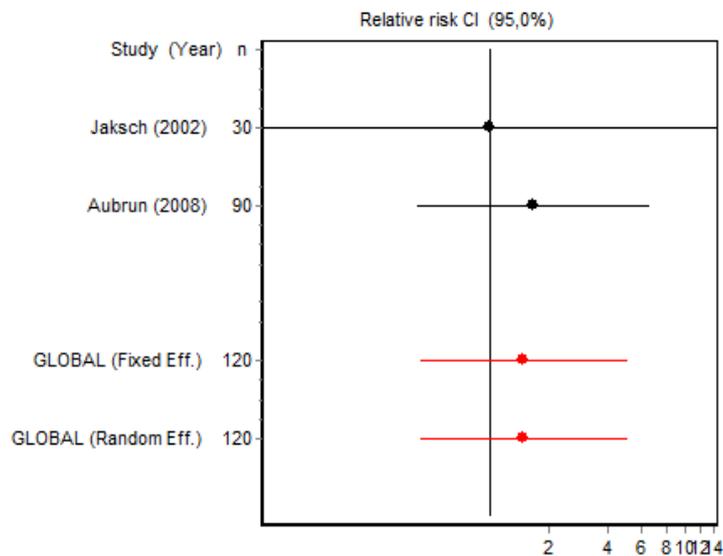
RESULTADOS

Tabla 26. Resultado metanálisis. Incidencia de efectos psicóticos. Cirugía mayor

Estudio	n	RR (CI95%)	Peso (%)
Jaksch et al. 2002	30	1.00(0.07;14.56)	20.75
Aubrun et al. 2008	90	1.67(0.42;6.56)	79.25
Efectos fijos	120	1.50 (0.44; 5.08)	

Tabla 26 Riesgo Relativo con su intervalo de confianza al 95% (CI 95%) para la variable tiempo hasta el primer rescate en cirugía menor, peso estadístico de los diferentes estudios, número de pacientes incluidos (n) y resultado global del metanálisis mediante el modelo de efectos fijos

Figura 18. Forest Plot para la variable incidencia de efectos psicóticos. Cirugía mayor.



Existe homogeneidad. $Q = 0.1108$; $df = 1$; $P = 0.7393$.

** Se compone sólo de dos artículos.

V.2. Resultados del Estudio B.

V.2.1. Análisis de las características basales de la población de estudio

En primer lugar se describen las características basales en cuanto a las variables antropométricas y socio-demográficas del paciente. Por otro lado se analizan las variables clínicas sobre el dolor que motivó la intervención y las relativas al procedimiento anestésico en la cirugía de artrodesis. Tras el análisis estadístico de los datos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características basales de la población diana para las variables recogidas en la Tabla 27, es decir, se cumple el criterio de homogeneidad de las características basales de la muestra de estudio.

Tabla 27. Datos demográficos y de características basales de los pacientes

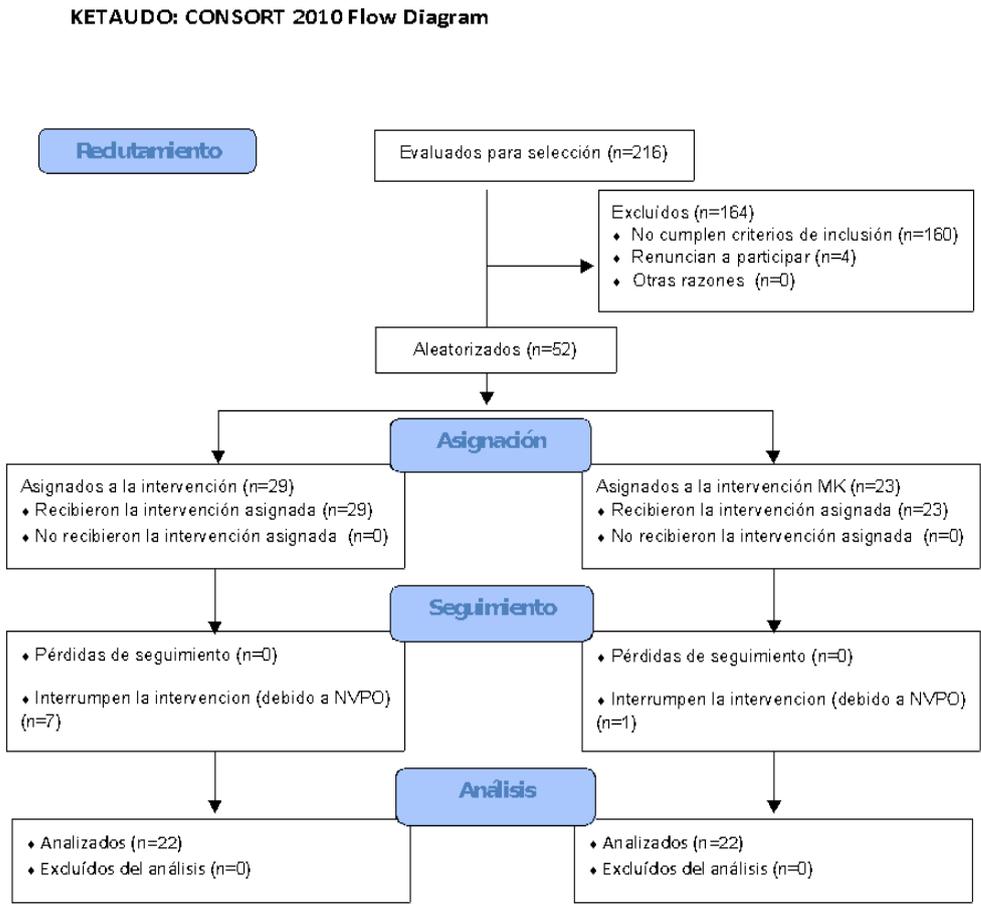
	MO (n = 29)	MK (n = 23)
Edad (años)	51.80 ± 1.39	51.96 ± 2.08
Sexo (mujer)	14 (48.27)	14 (60.86)
Altura (cm)	166.15 ± 1.89	164.17 ± 2.32)
Peso (kg)	82.19 ± 2.19	77.88 ± 3.53
Fumador	6 (20.68)	5 (21.74)
Intolerancia a tramadol u opioides	3 (10.34)	4 (17.39)
Riesgo Anestésico ASA		
I	1 (3.45)	2 (8.69)
II	22 (75.86)	18 (78.26)
III	6 (20.69)	3 (13.04)
Duración previa del dolor (meses)	21.74 ± 2.11	23.27 ± 1.99
EVA previo a la cirugía	4.41 ± 0.40	4.04 ± 0.51
PainDETECT previo a la cirugía	11.65 ± 0.86	13.12 ± 1.05
Duración de la anestesia general (min)	238.97 ± 11.29	246.42 ± 15.35
Remifentanilo intraoperatorio (µg)	2454.34 ± 380.6	1939.17 ± 152.69
Fentanilo intraoperatorio (µg)	489.65 ± 42.86	465.42 ± 37.83
Riesgo Apfel (NVPO)		
Bajo riesgo	4 (13.79)	4 (17.39)
Alto riesgo	25 (86.21)	19 (82.61)

ASA, American Society of Anesthesiologists; MO, Morfina; MK, Morfina + Ketamina; NVPO, Náuseas y vómitos postoperatorios; EVA, Escala Visual Analógica. Los datos son expresados como medias ± SEM y los números (%).

V.2.2. Diagrama de flujo

El ensayo clínico Ketaudo ha sido realizado y analizado siguiendo las directrices marcadas por las recomendaciones *CONSORT* ya comentadas anteriormente (ver metodología). Se reclutaron inicialmente 52 pacientes que cumplían los criterios de inclusión entre un total de 216 pacientes candidatos que iban a ser sometidos a artrodesis de columna. En dicho ensayo los pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema informático a los distintos grupos de estudio (MO y MK) mediante aleatorización simple. Tras las distintas pérdidas o abandonos por la aparición de NVPO en ambos grupos (7 para el grupo Morfina y 1 en el grupo Morfina-Ketamina) finalizaron el estudio un total de 22 pacientes en cada grupo (Figura 19).

Figura 19. Diagrama de flujo del Ensayo Clínico Ketaudo



V.2.3. Análisis del resultado de la variable principal: consumo acumulado de morfina.

Esta variable se analizó siguiendo las indicaciones de las guías CONSORT mediante dos procedimientos: por protocolo y por intención de tratar. En ambos casos se realizó un análisis de sensibilidad mediante diferentes procedimientos para asegurar el efecto del grupo.

V.2.3.1. Análisis por protocolo.

V.2.3.1.1. Test de la *t* de Student.

Se realizaron comparaciones entre ambos grupos en los diferentes tiempos (24h, 48h y 72h) de manera independiente con un test de la *t* de *Student* para muestras no apareadas. El análisis se llevó a cabo tanto con los datos originales, como con los datos transformados en logaritmo con el objetivo de homogeneizar las varianzas.

- *Test de la t de Student con los datos originales.*

El análisis de sensibilidad comenzó con un análisis por protocolo con los resultados originales comparando los valores medios del consumo acumulado de morfina en los distintos tiempos. La Tabla 28 muestra que hay menor consumo de morfina acumulado en el grupo MK en relación al grupo MO en los tres tiempos de estudio (24h, 48h y 72h), siendo estas diferencias claramente significativas a las 48h ($P=0,02$).

Tabla 28. Análisis por protocolo: test de *t* de Student con los datos originales.

	24 horas				48 horas				72 horas			
	n	\bar{X}	DE	IC	n	\bar{X}	DE	IC	n	\bar{X}	DE	IC
MO	29	36,8	27,27	26,49- 47,24	23	67,18	29,45	54,44- 79,91	22	91,73	46,40	71,16- 112,30
MK	23	23,1	21,46	14,09- 32,24	22	43,13	39,09	25,23- 59,04	22	60,09	57,75	34,49- 85,69
<i>P</i>	0,05				0,02				0,05			
<i>t</i>	1,99				2,45				2,00			

n, tamaño de muestra; \bar{X} , valor promedio de consumo acumulado de morfina en miligramos (mg); DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; *P*, significación estadística; *t*, estadístico t de Student.

RESULTADOS

El análisis “por protocolo” (Figura 20) demostró que el consumo acumulado de morfina era significativamente menor en el grupo MK respecto al grupo MO ($P < 0,05$), en los tres tiempos considerados. La mediana (rango intercuartílico) de la dosis consumida de morfina fue de 30, 59 y 87 mg a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente. Éstas descendieron 16.5, 26 y 43.5 mg en el grupo MK.

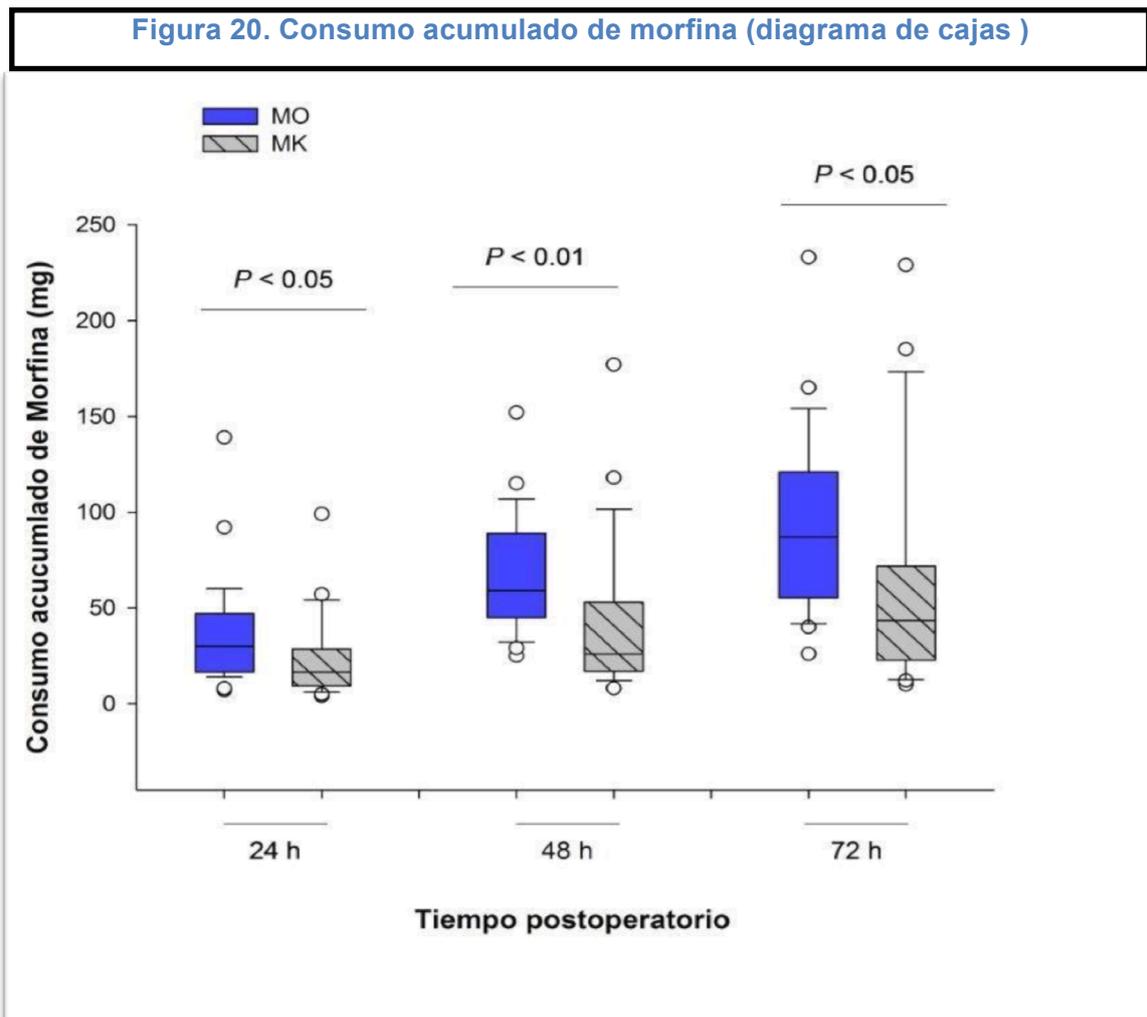


Figura 19. Consumo acumulado de morfina (mg) a las 24h, 48h y 72h en pacientes que recibieron PCA con morfina (grupo MO) o morfina más ketamina (grupo MK) (Ver material y métodos). Los valores están representados mediante un diagrama de cajas. El primer y tercer cuartil define la longitud de la caja. La mediana está representada como la línea que divide a la caja. Las patas (barras de error) debajo y encima de las cajas indican los percentiles 90 y 10. Los valores atípicos han sido representados mediante círculos. Diferencias estadísticamente significativas $P < 0,05$ y $P < 0,01$ (ver Material y métodos) .

- ***Test de la t de Student con los datos transformados por logaritmo.***

Dado que las distribuciones de las muestras no se ajustaban a la normalidad, y con el fin de homogeneizar las varianzas, se realizó una transformación logarítmica de los datos. Una vez transformados se pudo comprobar que los consumos de morfina en el grupo MK difieren de manera claramente significativa a los del grupo morfina a las 24h ($P < 0,007$), 48h ($P < 0,001$) y 72h ($P < 0,029$).

V.2.3.1.2. Modelo de regresión lineal mixto.

A continuación se analizan los datos mediante un modelo de regresión lineal mixto (equivalente a un ANOVA de medidas repetidas) mediante el cual se tiene en cuenta el efecto del tratamiento y el efecto del tiempo. Este modelo más preciso nos permite considerar la correlación que pueda existir entre los valores de consumo en los distintos tiempos de estudio (24h, 48h y 72h). El procedimiento se realiza tanto con los datos originales como con los datos transformados logarítmicamente, y controlando cada uno de ellos por distintas variables.

- ***Modelo mixto de regresión lineal con los datos originales.***

A continuación se presentan los resultados tras los análisis con un modelo de regresión lineal mixto ajustando por diferentes variables, tanto con los datos originales (Tablas 29-32), como con los datos transformados por logaritmo.

En primer lugar, cuando se analizan los resultados considerando sólo la población “cumplidora”, es decir, la que finalizó el estudio en cada tiempo, se comprueba que el grupo MK consume significativamente menos morfina, de manera significativa a las 48h (Tabla 29).

Además, se puede comprobar mediante este modelo mixto que cuando se controla “por cumplidor” existe efecto de grupo; es decir, el grupo MK tuvo un menor consumo de morfina que el grupo MO y ello fue estadísticamente significativo a las 48h y a las 72h (Tabla 30). Las diferencias entre los grupos aumentan y con ello la significación estadística cuando se controlaba por otras posibles variables confusoras

RESULTADOS

(duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol u opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel). De dicho análisis, y a igualdad de las mencionadas variables, se desprende que el grupo MK tuvo un menor consumo de morfina, estadísticamente significativo al menos a partir de las 48 horas tras la intervención (Tabla 29 y 30) y en los tres tiempos analizados cuando se ajusta por las variables confusoras (Tabla 31 y 32).

Tabla 29. Análisis por protocolo. Modelo mixto con los datos originales en la población cumplidora, ajustado por las variables grupo, tiempo y sus interacciones.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	40,36	8,23	24,23-56,49	67,54	8,23	51,41-83,67	91,72	8,23	75,59-107,85
MK	24,04	8,23	7,91-40,17	43,27	8,23	27,53-56,87	60,09	8,23	45,22-74,99
P	0,161			0,037			0,066		
χ^2	1,97			4,35			7,39		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado.

Tabla 30. Análisis por protocolo. Modelo de regresión lineal mixto con los datos originales en toda la población de estudio. Modelo ajustado por variables grupo, tiempo y sus interacciones y controlando por cumplidor.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	36,55	6,73	23,37-49,73	66,84	7,39	52,36-81,33	91,71	7,59	76,83-106,59
MK	23,17	7,39	8,67-37,66	42,19	7,48	27,53-56,87	60,11	7,59	45,22-74,99
P	0,181			0,018			0,003		
χ^2	1,79			5,56			8,96		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado.

Tabla 31. Análisis por protocolo. Modelo de regresión mixto con los datos originales justando el modelo por las variables duración previa del dolor, intensidad del dolor antes de la intervención, dosis de remifentanilo durante la intervención, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	41,81	7,66	26,79-56,83	68,44	7,66	53,42-83,45	86,18	7,66	71,17-101,21
MK	19,76	7,43	5,19-34,33	39,06	7,43	24,49-53,63	56,65	7,43	42,07-71,22
P	0,039			0,006			0,006		
χ^2	4,26			7,57			7,66		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error standard; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado.

Tabla 32. Análisis por protocolo. Modelo de regresión mixto con los datos originales controlando el modelo por cumplidor y ajustando el modelo por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	38,15	6,54	25,34-50,96	68,58	7,23	54,40-82,66	86,33	7,23	72,15-100,51
MK	19,55	6,89	6,05-33,06	37,83	6,89	24,33-51,34	56,51	7,02	42,74-70,27
P	0,050			0,002			0,003		
χ^2	3,83			9,47			8,92		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error standard; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado.

RESULTADOS

- **Modelo mixto con los datos transformados por el logaritmo.**

En este apartado se presenta el mismo esquema pero con los datos transformados por logaritmo. Al homogeneizar las varianzas y al controlar por todas las variables confusoras, de las tablas se desprende un menor consumo de morfina en el grupo MK en comparación con el grupo MO, de índole estadísticamente muy significativa, aún penalizando por la corrección de Bonferroni (Tablas 33, 34, 35 y 36)

Tabla 33. Análisis por protocolo, modelo mixto con los datos transformados por logaritmo. El modelo se ajustó por las variables grupo, tiempo y sus interacciones en la población cumplidora.

	<i>P</i>	Penalización por Bonferroni	χ^2
24 h	0,003	0,0102	8,57
48 h	0,002	0,0048	9,97
72 h	0,001	0,0045	10,12

P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado

Tabla 34. Análisis por protocolo. Modelo mixto con datos transformados por logaritmo. Ajustando el modelo por las variables grupo, tiempo y sus interacciones.

	<i>P</i>	Penalización por Bonferroni	χ^2
24 h	0,002	0,0066	9,34
48 h	0,001	0,0009	12,95
72 h	0,001	0,0012	12,53

P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado

Tabla 35. Análisis por protocolo. Modelo mixto con los datos transformados por logaritmo. Este modelo se ajustó por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

	<i>P</i>	Penalización por Bonferroni	χ^2
24 h	0,001	0,0009	13,41
48 h	0,001	0,0018	11,89
72 h	0,002	0,0051	9,87

P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado

Tabla 36. Análisis por protocolo. Modelo mixto con datos transformados por logaritmo. Controlando por cumplidor y ajustando el modelo por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

	<i>P</i>	Penalización por Bonferroni	χ^2
24 h	0,000	0,0009	12,95
48 h	0,000	0,0003	14,64
72 h	0,001	0,00027	10,94

P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado

Se puede comprobar que al transformar por logaritmo la diferencia entre grupos se hace más evidente y la significación estadística es mayor; ello es debido a que disminuye la variabilidad de la variable que medimos intergrupo e intragrupo.

V.2.3.2. Análisis por intención de tratar (ITT)

Mediante un análisis por intención de tratar se pretende que la estimación de los datos faltantes se realice preservando el poder de la aleatorización y minimizando los sesgos y posibles factores de confusión que pudieran acarrear dichas pérdidas, aumentando con ello la validez interna. En nuestro estudio realizamos la estimación mediante cuatro procedimientos que se describen a continuación: Método LOFC (*Last Observation Carried Forward*), sustituyendo los datos faltantes por la media de su grupo, sustituyendo los datos faltantes por la media del otro grupo y finalmente por imputación múltiple.

Tras la estimación de los datos faltantes, se procederá a realizar un análisis tanto de los datos originales como transformados por logaritmo mediante un análisis de comparación de medias independientes con el test de la *t* de Student. Posteriormente se aplicará un modelo de regresión lineal mixto ajustado por las variables grupo, tiempo y su interacción, y controlado por diversas variables confusoras que se mencionan en cada apartado.

V.2.3.2.1. Estimación de datos faltantes por el método de imputación *LOFC*

El primer procedimiento de estimación de los datos faltantes se realizó mediante el método LOFC (*Last Observation Forward Carried*), con el cual se estiman los datos faltantes arrastrando el último valor disponible.

▪ *Comparación de los valores mediante la t de Student*

El análisis de los datos originales mediante la *t* de Student se muestra en la Tabla 37. Se puede observar que el grupo MK requirió un menor consumo de morfina en comparación con el grupo MO, siendo éste estadísticamente significativo ($P = 0,05$) sólo a las 24 h.

Tabla 37. Análisis mediante la t de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó por el método LOFT.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	36,56	5,06	26,48-47,23	58,31	5,91	70,41-57,19	76,65	9,11	57,98-95,32
MK	23,17	4,39	14,09-32,24	40,83	7,91	24,46-57,19	56,25	11,57	32,30-80,19
P	0,051			0,077			0,166		
t	1,99			1,803			1,404		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, nivel de significación estadística; t, estadístico de la t de Student.

Además, la transformación logarítmica de los datos y posterior comparación mediante el test de la t de Student mostró que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) eran significativamente inferiores en el grupo MK en relación con el grupo MO, tanto a las 24h ($P < 0,007$), como a las 48h ($P < 0,008$) y a las 72h ($P < 0,030$).

- ***Comparación de los valores mediante un modelo mixto ajustando por grupo, tiempo, su interacción y controlando por cumplidor***

A continuación (Tabla 38) se muestran los resultados del análisis de los datos originales mediante un modelo mixto de regresión lineal ajustando por grupo, tiempo y su interacción, y además controlando por cumplidor.

RESULTADOS

Tabla 38. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por el método LOFT.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	Margin	ES	IC	Margin	ES	IC
MO	36,55	6,72	23,37- 49,73	58	6,72	44,83- 71,18	76,34	6,72	63,16- 89,53
MK	23,17	7,39	8,67-37,65	40,83	7,39	26,34- 55,32	56,25	7,39	41,76- 70,74
P	0,18			0,08			0,04		
χ^2	1,79			2,95			4,04		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; χ^2 , estadístico chi-cuadrado; P, nivel de significación estadística.

Se puede comprobar en la Tabla 38 que el efecto del grupo es estadísticamente significativo (menor consumo de morfina en el grupo MK) a las 72h.

Además, al transformar logarítmicamente los datos, el modelo mostró que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) fueron estadísticamente inferiores en el grupo MK respecto al grupo MO, tanto a las 24 h ($P < 0,003$), como a las 48h ($P < 0,006$) y a las 72h ($P < 0,011$).

V.2.3.2.2. Estimación de datos faltantes por la media de su grupo

Como segundo método de estimación se plantean a continuación los resultados obtenidos con los distintos análisis estadísticos tras imputar los datos faltantes con los valores medios de su grupo.

- **Comparación de los valores mediante la t de Student**

Tras el análisis de los datos originales mediante la t de Student cuyos resultados figuran en la Tabla 39, se concluye que el grupo MK requirió un menor consumo de morfina en comparación con el grupo MO, siendo éste estadísticamente significativo ($P < 0,05$) a las 48h y 72h. En las primeras 24h la disminución se aprecia en el mismo sentido con una significación de $P = 0,051$.

39. Análisis mediante la *t* de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó con la media de su grupo.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	36,86	5,06	26,48- 47,23	67,17	4,84	57,24- 77,10	91,73	7,46	76,44- 107,01
MK	23,17	4,39	14,09- 32,24	42,13	7,80	25,98- 58,27	60,09	11,26	36,79- 83,39
<i>P</i>	0,051			0,007			0,019		
<i>t</i>	1,99			2,82			2,41		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; *P*, nivel de significación estadística; *t*, estadístico de la *t* de Student.

La transformación logarítmica de los datos y posterior comparación mediante el test de la *t* de Student mostró que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) eran significativamente inferiores en el grupo MK en relación con el grupo MO, tanto a las 24h ($P < 0,007$), como a las 48h ($P < 0,001$) y a las 72h ($P < 0,0004$).

- ***Comparación de los valores mediante un modelo mixto ajustando por grupo, tiempo, su interacción y controlando por cumplidor***

A continuación se muestran los resultados del análisis de los datos originales mediante un modelo mixto de regresión lineal. Se puede comprobar que dicho análisis muestra diferencias significativas entre los grupos a las 48h y 72h (Tabla 40).

RESULTADOS

Tabla 40. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media de su grupo.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	Margin	ES	IC	Margin	ES	IC
MO	36,86	6,56	23,99-49,72	67,17	6,56	54,31-80,04	91,73	6,56	78,86-104,50
MK	23,17	7,21	9,03-37,30	42,13	7,21	27,99-56,27	60,09	8,33	45,95-74,23
P	0,160			0,010			0,001		
t	1,97			6,59			10,52		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; χ^2 , estadístico chi-cuadrado; P, nivel de significación estadística.

Al transformar logarítmicamente los datos, el modelo mostró que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) seguían siendo estadísticamente inferiores en el grupo MK respecto al grupo MO (incluso ajustando por Bonferroni) tanto a las 24 h ($P<0,0019$), como a las 48h ($P<0,0001$) y a las 72h ($P<0,0002$).

V.2.3.2.3. Estimación de los datos faltantes por la media del otro grupo

En este apartado se describen los resultados obtenidos tras imputar los datos faltantes con la media del otro grupo. Mediante este procedimiento se corrobora un menor consumo de morfina en el grupo MK en relación con el grupo MO, a pesar de penalizar sobre el grupo MK la estimación, ya que se estimó considerando la media del grupo control, y viceversa.

- ***Comparación de los valores mediante la t de Student***

Tras el análisis de los datos originales mediante la *t* de Student se observa (Tabla 41) que el grupo MK requirió un menor consumo de morfina en comparación con el grupo MO, siendo éste estadísticamente significativo ($P<0,05$) a las 48h. En las primeras 24h la disminución se aprecia en el mismo sentido, con una significación de $P=0,051$.

Tabla 41. Análisis mediante la t de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media del otro grupo.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC	\bar{X}	ES	IC
MO	36,86	5,06	26,48-47,23	61,99	5,21	51,32-72,70	91,73	7,46	76,44-107,01
MK	23,17	4,39	14,09-32,24	42,17	7,87	26,88-59,46	62,73	11,41	29,13-86,33
P	0,051			0,045			0,120		
t	1,99			2,05			1,58		

\bar{X} , media ajustada de la dosis acumulada de morfina en mg; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95%; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P , nivel de significación estadística; t , estadístico de la t de Student.

La transformación logarítmica de los datos y posterior comparación mediante el test de la t de Student mostró que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) eran significativamente inferiores en el grupo MK en relación con el grupo MO, tanto a las 24h ($P<0,007$), como a las 48h ($P<0,001$) y a las 72h ($P<0,003$).

- *Comparación de los valores mediante un modelo mixto ajustando por grupo, tiempo, su interacción y controlando por cumplidor*

En la Tabla 42 se representan los resultados del análisis de los datos originales mediante un modelo mixto de regresión lineal. Dicho análisis muestra diferencias significativas entre los grupos a las 72h a pesar de la penalización que supone este tipo de estimación.

RESULTADOS

Tabla 42. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media del otro grupo.

	24 horas			48 horas			72 horas		
	\bar{X}	ES	IC	Mean	ES	IC	Mean	ES	IC
MO	36,55	5,09	26,10- 46,99	61,99	5,21	51,31- 72,66	84,09	7,88	71,02- 97,16
MK	23,16	4,38	8,80- 37,53	43,17	7,87	26,88- 59,46	62,73	11	48,36- 77,09
P	0,167			0,058			0,031		
χ^2	1,91			3,61			4,65		

\bar{X} , valor promedio de consumo acumulado de morfina en miligramos (mg); ES, error estándar; IC, intervalo de confianza al 95% ; MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; P, significación estadística; χ^2 , estadístico chi-cuadrado.

Con la transformación logarítmica de los datos, se aprecia que los valores medios del consumo acumulado de morfina (mg) fueron estadísticamente inferiores en el grupo MK respecto al grupo MO, tanto a las 24 h ($P<0,002$), como a las 48h ($P<0,001$) y a las 72h ($P<0,007$).

V.2.3.2.4. Estimación de los datos faltantes por imputación múltiple

Finalmente, con el objetivo de afianzar el efecto del grupo, se realiza una estimación de los datos faltantes por imputación múltiple y ajustando los datos obtenido por grupo, tiempo, su interacción y controlando además en el último caso por las posibles variables confusoras. Se presentan los datos transformados logarítmicamente (Tabla 43).

Tabla 43. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Estimación de los datos faltantes por imputación múltiple. Datos transformados por logaritmo controlando por cumplidor y ajustando por grupo, tiempo, su interacción y además por las 5 variables confusoras (duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel).

	Coef β	DE	t	P	IC
MO	Ref	-	-	-	-
MK 24h	-0,615	0,179	-3,43	0,001	(-0,966)- (-0,263)
MK 48h	-0,691	0,181	-3,81	0,0001	(-1,046)- (-0,335)
MK 72h	-0,720	0,184	-3,92	0,0001	(-1,081)- (-0,359)

MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina; DE, desviación estándar; t , estadístico t Student; P , significación estadística; IC, intervalo de confianza al 95%.

A pesar de las exigencias a las que sometimos los resultados mediante distintos tipos de análisis de sensibilidad para medir fehacientemente el tamaño del efecto para la variable principal, podemos afirmar que el grupo MK requiere un menor consumo de morfina en comparación con el grupo MO (Tabla 28).

Tabla 44. Análisis por intención de tratar. Estimación de los distintos métodos de los datos faltantes con datos transformados en logaritmo.

Método LOFC	24h	$P=0,0019$	$\chi^2 = 9,60$
	48h	$P=0,0044$	$\chi^2 = 8,11$
	72h	$P=0,0085$	$\chi^2 = 6,93$
Por la media del grupo	24h	$P=0,0019$	$\chi^2 = 10,29$
	48h	$P=0,0044$	$\chi^2 = 15,19$
	72h	$P=0,0085$	$\chi^2 = 13,99$
Por la media del otro grupo	24h	$P=0,0015$	$\chi^2 = 10,05$
	48h	$P=0,0014$	$\chi^2 = 10,25$
	72h	$P=0,0006$	$\chi^2 = 11,74$
Por imputación múltiple	24h	$P=0,0016$	$\chi^2 = 10,29$
	48h	$P=0,0045$	$\chi^2 = 15,19$
	72h	$P=0,006$	$\chi^2 = 13,99$

LOFC, Last Observation Carried Forward; χ^2 , Estadístico chi-cuadrado; P , nivel de significación estadística.

V.2.4. Análisis de los resultados de las variables secundarias

V.2.4.1. EVA en reposo durante el postoperatorio inmediato

En este caso se analiza la intensidad del dolor mediante la puntuación EVA en reposo. Dicho análisis se lleva a cabo mediante la consideración para cada paciente de la intensidad de su dolor (medida mediante la escala de valoración de dolor EVA) en los tres tiempos de estudio: 24h, 48h y 72 h. El procedimiento realizado para ello consiste en una generalización o extensión del modelo de regresión lineal múltiple para el caso de datos apareados/multinivel ya que de cada individuo/paciente constan los valores en los tres tiempos a la vez del EVA.

En primer lugar se realiza un análisis crudo (bivariante) de las distintas variables predictoras que pudieran influir en la variable resultado (EVA en reposo). En dicho modelo (Tabla 45), se observa una asociación negativa y significativa del EVA en reposo con el tiempo de estudio (48 y 72h) mediante un descenso en promedio de casi 1 y 2 puntos respectivamente. Por otro lado, de la tabla se desprende que el efecto del grupo MK, controlando por tiempo, presenta una asociación negativa y significativa con la variable principal. Hay una asociación positiva entre el EVA previo y el EVA postoperatorio. Sin embargo la asociación con la duración previa del dolor es de signo negativo. Finalmente encontramos el hallazgo de la asociación negativa y significativa entre el consumo de morfina administrado 30 minutos antes de finalizar la cirugía y el EVA en reposo.

Tabla 45. Análisis no ajustado de la variable resultado: Puntuación del EVA en reposo

Variable	β	IC	P
Cumplidor	-0,63	(-1,65)-0,39	0,229
EVA	Referencia	---	---
24h	-0,99	(-1,55)-(-0,43)	0,001
48h	-1,76	(-2,32)-(-1,19)	<0,001
Grupo	Referencia	---	---
MO	-0,77	(-1,50)-(-0,03)	0,039
MK			
Grupo x tiempo	Referencia	---	---
MO 24h	-0,76	(-1,50)-(-0,38)	0,039
MK 24h	-0,98	(-1,55)-(-0,43)	0,001
MK 48h	-1,76	(-2,32)-(-1,20)	<0,001
MK 72h			
Peso (Kg)	-0,001	(-0,03)-0,03	0,918
Altura (cm)	-0,03	(-0,07)-0,004	0,089
Edad (años)	-0,04	(-0,09)-0,003	0,069
Sexo, Mujer	0,68	(-0,06)-1,42	0,072
TAS (mm Hg)	0,008	(-0,014)-0,03	0,470
TAD (mm Hg)	-0,01	(-0,018)-0,45	0,414
Tiempo dolor (meses)	-0,05	(-0,84)-(-0,01)	0,018
Intolerancia a tramadol u opioides	0,69	(-0,40)-1,76	0,214
Riesgo Apfel	0,75	(-0,28)-1,78	0,153
EVA previo intervención	0,31	0,16-0,46	<0,001
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,11	(-1,13)-1,35	0,861
3° escalón	0,40	(-0,90)-1,70	0,551
4° escalón	0,40	(-1,14)-1,93	0,613
Pain-Detect previo	-0,26	(-0,10)-0,05	0,519
Dosis de remifentanilo (μg)	0,001	(-0,001)-0,001	0,124
Dosis de fentanilo (μg)	-0,001	(-0,003)-0,001	0,320
Morfina al final intervención (mg)	-0,05	(-0,089)-0,009	0,015

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, intervalo de confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; OMS, Organización Mundial de la Salud; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica.

RESULTADOS

Con el objetivo de mejorar la calidad del análisis y disminuir las varianzas se construye un modelo multivariante considerando las variables que daban significativo en el modelo bivariante. Ajustando por las variables mencionadas encontramos diferencias significativas entre los grupos MO y MK para el EVA en reposo. Además, dichas diferencias se mantienen independientemente del tiempo a las 24h, 48h y 72h (Tabla 46), análisis que se realizó, dado que en un análisis previo se desprendía que la interacción grupo-tiempo no era significativa. Ello significa que, a igualdad del resto de variables, el grupo MK tuvo una diferencia negativa en el EVA (significativamente menos dolor) en reposo en relación con el grupo MO durante el tiempo de estudio.

Tabla 46. Análisis de regresión lineal ajustado para la variable resultado: Puntuación del EVA en reposo.

	β	DE	IC	<i>P</i>
Grupo	-0,64	0,31	(-1,24)-(-0,45)	0,035
EVA a las 24h	Ref	-	-	-
EVA a las 48h	-0,99	0,32	(-1,62)-(-0,37)	0,002
EVA a las 72h	-1,97	0,32	(-2,6)-(-1,35)	<0,001
Sexo	0,52	0,34	(-0,15)-1,19	0,127
Edad(años)	-0,33	0,19	(-0,08)-(-0,02)	0,087
Dolor (meses)	-0,06	0,16	(-0,08)-(0,02)	<0,001
Eva previo	0,25	0,069	0,12-0,38	<0,001

β , coeficiente beta; DE, desviación estándar; *P*, significación estadística; IC, intervalo de confianza al 95%; EVA, Escala Visual Analógica.

V.2.4.2. Eva en movimiento durante el post-operatorio inmediato

Continuando con el modelo de análisis empleado para la variable EVA en reposo, se procede a la realización en un primer lugar de un análisis crudo de la variable resultado EVA en movimiento a las 48 y 72h mediante un modelo de regresión lineal, y posteriormente se realiza un análisis de regresión multivariante o análisis ajustado.

Tabla 47. Análisis no ajustado para la variable resultado: Puntuación del EVA en movimiento

Variable	β	IC	P
Cumplidor	-0,75	-1,50-1,64	0,926
EVA			
48h	Referencia	---	---
72h	-0,62	-0,003-1,25	0,051
Grupo			
MO	Referencia	---	---
MK	-1,37	-2,44-0,31	0,011
Grupo x tiempo			
MO 48h	-1,38	-2,45-0,32	0,011
MK 48h	0,62	0,001-1,25	0,049
MK 72h	Referencia	-	-
Peso (Kg)	-0,003	-0,04-0,35	0,898
Altura (cm)	-0,018	-0,07-0,034	0,494
Edad (años)	-0,11	-0,17--0,04	0,001
Sexo, Mujer	1,15	0,07-2,23	0,036
TAS (mm Hg)	0,004	-0,03-0,38	0,822
TAD (mm Hg)	0,012	-0,03-0,59	0,598
Tiempo dolor (meses)	-0,19	-0,08--0,39	0,516
Intolerancia a tramadol u opioides	0,69	0,214	(-0,40)-1,76
Riesgo Apfel	0,67	-0,85-2,21	0,387
EVA previo intervención	0,26	0,02-0,51	0,030
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,48	-2,29-1,34	0,606
3° escalón	0,125	-1,78-2,03	0,897
4° escalón	0,58	-1,71-2,87	0,618

RESULTADOS

Pain-Detect previo	-0,05	-0,170,06	0,377
Dosis de remifentanilo (μg)	0,001	-0,001 -0,001	0,758
Dosis de fentanilo (μg)	0,001	-0,002-0,004	0,375
Morfina al final intervención (mg)	-0,06	-0,0112-0,01	0,051

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, intervalo de confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; OMS, Organización Mundial de la Salud; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica.

La puntuación EVA en movimiento se asoció de manera significativa con las variables EVA en reposo previo, sexo (mujer), edad (asociación negativa), interacción grupo-tiempo y de manera casi significativa y negativa ($P=0,051$) con las variables morfina al final de la intervención. El EVA en movimiento a las 72h es significativamente inferior ($P=0,051$) al EVA en movimiento a las 48h (Tabla 47).

Al igual que en el caso de la variable EVA en reposo, se construye un modelo mixto (análisis multivariante) considerando las variables que daban significativo en el modelo bivariante. Ajustados por las variables mencionadas (es decir igualando por esas variables) encontramos diferencias significativas entre los grupos MO y MK para el EVA en movimiento.

Tabla 48. Análisis ajustado de la variable resultado: Puntuación del EVA en movimiento.

	β	ES	IC	P
Grupo	-1,27	0,54	(-2,31)-(-0,22)	0,018
EVA:				
48h	Referencia	---	---	---
72h	-1,02	0,32	-0,40--1,64	0,01
Sexo	0,713	0,613	(-0,48)-1,19	0,245
Edad	-0,077	0,35	(-0,14)-(-0,09)	0,026
Dolor (meses)	-0,023	0,027	(-0,03)-(-0,45)	0,404
EVA previo	0,21	0,12	0,12-0,38	0,089

β , coeficiente beta; ES, Error estándar; P, significación estadística; IC, intervalo de confianza al 95%.

Tabla 49. Modelo ajustado para la puntuación de EVA en Reposo y en Movimiento.

Variable	Categoría	EVA en reposo			EVA en movimiento		
		β	IC (95%)	P	β	IC (95%)	P
Grupo	MO	0	-	-	0	-	-
	MK	-0.64	-1.24--0.45	0.035	-1.27	-2.32 --0.22	0.018
Tiempo tras la cirugía (h)	24	0	-	-	-	-	-
	48	-0.99	-1.62--0.37	0.002	0	-	-
	72	-1.97	-2.59--1.35	0.000	-1.02	-0.40--1.64	0.01
Sexo	Masculino	0			0		
	Femenino	0.52	-0.15-1.19	0.127	0.71	-0.48-1.19	0.245
Edad (años)		-0.03	-0.07--0.00	0.087	-0.08	-0.14--0.09	0.026
Duración dolor (meses)		-0.06	-0.08--0.02	0.000	-0.02	-0.03-0.45	0.404
EVA basal		0.25	0.11-0.38	0.000	0.21	0.12-0.38	0.089

MO, grupo Morfina; MK, grupo Morfina más Ketamina, ®, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %; EVA , Escala Visual Analógica.

En la Tabla 49 se puede observar que el efecto del grupo se asocia de manera significativa e independiente de otras variables con la intensidad del dolor (EVA) en reposo y en movimiento. Así, los pacientes del grupo MK presentaron un descenso del EVA tanto en reposo como en movimiento significativamente superior ($P = 0.035$ y 0.018) al de los pacientes de grupo MO; dicho descenso fue constante en los tres tiempos analizados, puesto que la interacción tiempo-grupo no mostró asociación significativa con las variables resultado analizadas.

Del mismo modo la Tabla 49 muestra que la variable duración del dolor previo a la intervención se asocian negativamente con la intensidad del dolor (EVA en reposo), mientras que la puntuación EVA se asocian de forma positiva. Además, el EVA en

RESULTADOS

movimiento fue significativamente menor a las 72h tras la intervención en relación con las 48h del postoperatorio. La edad del paciente se asocia de manera independiente y negativa con la intensidad del EVA en movimiento postoperatorio.

V.2.4.3. Náuseas y vómitos postoperatorios

En el análisis estadístico de la variable náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) se optó por dicotomizar la variable en náuseas o vómitos moderados/severos frente a NVPO leves o ausentes. La clasificación de la intensidad de las NVPO se realiza según la medicación necesaria para controlarlos, siguiendo el protocolo descrito en la metodología.

Continuando el protocolo de análisis del resto de variables primero se realiza un modelo de regresión logística no-ajustado o bivariante con varias variables predictoras (Tabla 50), para seguidamente construir uno ajustado con aquellas variables que daban significativo o que de alguna manera podían influir por su significado clínico en el resultado final. La variable resultado siempre era NVPO moderados/severos.

El análisis bivariante (Tabla 50) muestra que las NVPO se asocian de una manera significativa con el hecho de ser cumplidor ($P=0,002$), con el riesgo Apfel ($P=0,002$) y también se asocia con el grupo de morfina ($P=0,078$).

Tabla 50. Modelo no-ajustado para la variable náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) moderados/severos.

<i>Variable predictora</i>	OR	IC (95%)	P
Cumplidor	0,01	0,004-0,19	0,002
Grupo:			
MK	Referencia	-	-
MO	0,078	0,005-1,3275	0,078
NVPO			
24h	Referencia	-	-
48h	0,40	0,09-1,76	0,228
72h	0,25	0,04-1,53	0,135
Altura (cm)	0,93	0,83-1,03	0,161
Edad (años)	0,94	0,84-1,05	0,313
Sexo, Mujer	0,97	0,12-7,21	0,974
TAS (mmHg)	1,00	0,944-1,07	0,854
TAD (mmHg)	0,95	0,887-1,038	0,298
Tiempo dolor (meses)	1,075	0,94-1,23	0,272
EVA previo intervención	1,08	0,69-1,70	0,721
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	3,303	0,68-133	0,566
3° escalón	1,32	0,02-74,31	0,892
4° escalón	9,94	0,115-859	0,313
Pain-Detect previo	1,02	0,82-1,25	0,900
Dosis de remifentanilo (µg)	1,0	0,99-1,01	0,564
Dosis de fentanilo (µg)	1,0	0,99-1,00	0,353
Analgesia al final intervención	0,92	0,71-1,19	0,560
Escala Apfel	0,06	0,11-3,03	0,002
EVA en reposo a las 24h	0,87	0,69-1,69	0,721
Consumo de morfina a las 24h	1,02	0,315	0,98-1,07
Intolerancia al tramadol u opioides	4,66	0,369-58,66	0,234

OR, odds ratio; MK, Morfina + Ketamina; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; IC, intervalo de confianza al 95%; *P*, significación estadística.

RESULTADOS

El análisis multivariante (Tabla 51), ajustando por diferentes variables (grupo, tiempo, su interacción e intolerancia al tramadol), nos muestra que la incidencia de NVPO moderados/severos fue menor en grupo MK respecto al grupo MO. Las NVPO intensas o moderadas ocurren con una probabilidad un 33% mayor en el grupo MO que en el grupo MK.

Tabla 51. Modelo de regresión logística ajustado para la variable NVPO moderados/severos.

	OR	IC	P
Grupo			
MO	Referencia	---	---
MK	0,03	0,001-1,08	0,055
Tiempo			
24h	Ref	---	---
48h	0,31	0,05-1,76	0,184
72h	0,13	0,11-1,40	0,091
Interacción tiempo-grupo			
24h	Ref	---	---
48h	3,28	0,07-150,17	0,543
72h	17,56	0,23-1322,49	0,194
Intolerancia al tramadol	6,78	0,60-76,5	0,121

OR, odds ratio; MK, Morfina + Ketamina; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; IC, intervalo de confianza al 95%; P, significación estadística.

V.2.4.4. Cumplidor

También hemos analizado la variable resultado “cumplidor” (es decir, el hecho de ser un sujeto que acabe o no el estudio). Realizamos un estudio bivalente o no ajustado de la asociación entre distintas variables predictoras con la variable resultado cumplidor. En la Tabla 52 se expresan los resultados de dicho análisis. Se puede comprobar que, aunque no es significativo, el grupo MK protege con una odds ratio (OR) de 3,5. Según dicho análisis la variable que predice de manera significativa el hecho de ser cumplidor son las NVPO (codificadas como ausencia de náuseas frente náuseas leves moderadas o severas). Aquellos pacientes con NVPO moderados/intensos tienen 15 veces más riesgo de ser no cumplidores que los pacientes con náuseas y vómitos ausentes o leves; los pacientes cumplidores son los que presentaban menor incidencia de náuseas y vómitos.

Tabla 52. Análisis no ajustado para la variable resultado: cumplidor.

Variable secundaria	OR	IC (95%)	P
Grupo MK	3,5	0,65-18,76	0,144
Peso (kg)	1,04	0,98-1,09	0,206
Altura (cm)	1,03	0,96-1,11	0,388
Edad (años)	1,00	0,91-1,08	0,965
Sexo: Mujer	1,31	0,29-5,95	0,721
TAS (mmHg)	0,99	0,95-1,03	0,78
TAD (mmHg)	1,01	0,95-1,08	0,704
Tiempo dolor (meses)	0,96	0,89-1,03	0,295
EVA previo intervención	0,98	0,71-1,35	0,897
Escalón analgésico previo (OMS):			
-2ºescalón	1	0,91-11,03	1
-3ºescalón	1,4	0,10-19	0,800
-4ºescalón	0,5	0,33-7,45.	0,615
Pain Detect previo	0,91	0,77-1,07	0,256
Riesgo anestésico (ASA 2)	0,612	0,64-5,81	0,669
Dosis remifentanilo (µg)	1,00	0,99-1,00	0,482
Dosis fentanilo (µg)	1,00	0,99-1,00	0,119
Morfina al final de la intervención	1,03	0,88-1,22	0,678
Escala Apfel	1,97	0,60-6,45	0,263
EVA en reposo a las 24h.	0,87	0,61-1,23	0,425
Consumo de morfina a las 24h	1,02	0,98-1,07	0,315
NVPO	0,067	0,7-0,60	0,015

OR, odds ratio; MK, Morfina + Ketamina; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; IC, intervalo de confianza al 95%; P, significación estadística.

V.2.4.5. Pain-Detect

En este apartado analizaremos la variable resultado **“puntuación obtenida en el cuestionario Pain-Detect a las 72h”**. Siguiendo el esquema del resto de variables analizadas, se realizó en primer lugar un análisis bivariante o no-ajustado para posteriormente controlar por las posibles variables confusoras en un posterior análisis ajustado.

En la Tabla 53 se muestran los resultados del análisis bivariante para determinar las asociaciones de diferentes variables predictoras y la variable secundaria resultado **“puntuación del Pain-Detect a las 72h”**. De dicha Tabla se concluye que existe asociación significativa con la puntuación previa del Pain-Detect, mientras que no se aprecia asociación con la pertenencia a un grupo u otro del estudio.

Tabla 53. Influencia de diferentes variables en la variable resultado Puntuación Pain-Detect a las 72h. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,55	-3,08-1,97	0,659
Peso (Kg)	-0,07	(-0,15)-0,02	0,128
Altura (cm)	-0,08	(-0,19)-0,04	0,215
Edad (años)	-0,15	(-0,31)-0,02	0,077
Sexo, Mujer	1,76	(-0,76)-4,28	0,166
TAS (mm Hg)	-0,01	(-0,08)-0,69	0,794
TAD (mm Hg)	-0,01	(-0,12)-0,09	0,868
Tiempo dolor (meses)	-0,05	(-0,19)-0,09	0,494
Intolerancia a tramadol u opioides	1,95	(-1,55)-5,45	0,268
Riesgo Apfel	-2,61	(-5,99)-0,78	0,128
EVA previo intervención	0,41	(-0,13)-0,95	0,138
Escalón analgésico previo (OMS)			
2º escalón	-4,01	(-7,96)-0,06	0,047
3º escalón	-1,07	(-5,23)-3,10	0,609
4º escalón	-2,66	(-7,47)-2,13	0,269
Pain-Detect previo	0,25	0,003-0,50	0,047

Riesgo anestésico:				
	ASA 1	Referencia	-	-
	ASA 2	-1,19	(-6,47)-4,08	0,650
	ASA 3	-4,28	(-10,34)-1,77	0,161
Dosis de remifentanilo (µg)		-0,0001	(0,001-0,001)	0,970
Dosis de fentanilo (µg)		0,0004	(-0,01)-0,01	0,874
Morfina al final intervención (mg)		-0,06	(-0,20)-0,07	0,342
Puntuación escala Apfel		0,167	(-1,90)-2,23	0,871
EVA Reposo 24h		0,29	(-0,33)-0,89	0,356
Consumo morfina 24h		-0,22	(-0,07)-0,028	0,382
NVPO		-0,3	(-2,86)-2,26	0,815

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

También el estudio multivariante (Tabla 54) muestra asociación positiva e independiente entre la puntuación obtenida en el Pain-Detect previa y la obtenida a las 72horas, independientemente del resto de variables (grupo, intolerancia a tramadol u opioides, NVPO y EVA en reposo).

Tabla 54. Influencia de diferentes variables en la variable resultado Puntuación Pain-Detect a las 72h. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Pain-Detect previo	0,31	0,07-0,56	0,12	0,013
Grupo	-1,14	(-3,72)-1,44	1,28	0,378
Intolerancia tramadol u opioides.	1,59	(-1,80)-(5,00)	1,68	0,348
NVPO	-2,37	(-5,58)-0,85	1,70	0,146
EVA reposo	-0,27	(-0,32)-0,85	0,29	0,365

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; ES, error estándar.

RESULTADOS

Cuando se analiza la variable resultado “**diferencia entre la puntuación Pain-Detect Previa a la intervención y a las 72h**” mediante un análisis bivalente se observa un asociación significativa negativa con la variable EVA previo a la intervención, pero positiva con la puntuación previa del Pain-Detect. Con el resto de las variables no hubo asociación significativa (Tabla 55).

Tabla 55. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “Diferencia entre la puntuación Pain-Detect previa a la intervención y a las 72h”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	2,15	(-1,00)-5,31	0,176
Peso (Kg)	0,05	(-0,06)-0,16	0,401
Altura (cm)	0,04	(-0,11)-0,20	0,578
Edad (años)	0,08	(-0,13)-0,29	0,453
Sexo, Mujer	-2,12	(-5,34)-1,11	0,193
TAS (mm Hg)	-0,08	(-0,18)-0,01	0,087
TAD (mm Hg)	-0,06	(-0,12)-0,09	0,359
Tiempo dolor (meses)	0,01	(-0,17)-0,21	0,869
Intolerancia a tramadol u opioides	0,17	(-4,13)-4,46	0,938
Riesgo Apfel	1,87	(-2,49)-6,23	0,393
EVA previo intervención	-0,83	(-1,49)-(-0,16)	0,016
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,74	(-4,53)-6,00	0,779
3° escalón	0,93	(-4,62)-6,49	0,737
4° escalón	3,43	(-2,96)-9,82	0,286
Pain-Detect previo	0,74	0,49-0,99	<0,001
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	1,75	(-5,34)-8,84	0,621
ASA 3	2,81	(-5,33)-10,95	0,490
Dosis de remifentanilo (μg)	-0,0001	(0,001-0,001)	0,666
Dosis de fentanilo (μg)	0,01	(-0,01)-0,09	0,717
Morfina al final intervención (mg)	0,14	(-0,04)-0,31	0,118
Puntuación escala Apfel	-0,09	(-3,51)-1,70	0,487
Eva Reposo 24h	-0,22	(-1,001)-0,56	0,575

Consumo morfina 24h24	-0,03	(-0,06)-0,07	0,923
NVPO	-0,51	(-2,73)-3,76	0,752

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El estudio multivariante (Tabla 56) también muestra asociación positiva entre la puntuación obtenida en el Pain-Detect previa y la diferencia de Pain-Detect en los distintos tiempos de estudio, independientemente del resto de variables (grupo, intolerancia a tramadol u opioides, NVPO y EVA en reposo).

Tabla 56. Influencia de diferentes variables en la variable resultado: Diferencia entre la puntuación Pain-Detect previa a la intervención y a las 72h. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Pain-Detect previo	0,68	0,07-0,56	0,12	0,001
Grupo	1,14	(-3,72)-1,44	1,28	0,378
Intolerancia tramadol u opioides.	-1,59	(-1,80)-(-5,00)	1,68	0,348
NVPO	2,37	(-5,58)-0,85	1,59	0,146
EVA reposo	-0,27	(-0,32)-0,85	0,29	0,365

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; ES, error estándar.

V.2.4.6. Satisfacción del paciente con el estudio

A continuación se procederá a realizar un análisis de los distintos parámetros o ítems relacionados con la satisfacción y que se registran con la escala de satisfacción al final del seguimiento postoperatorio de este estudio. Siguiendo el mismo esquema que el resto de las variables, realizamos en primer lugar un análisis bivariante (no ajustado) para seguidamente y ajustando por aquellas variables consideradas confusoras, realizar un análisis multivariante.

V.2.4.6.1. Peor dolor experimentando desde la intervención

El análisis bivariante (Tabla 57) muestra que la variable **resultado “peor dolor experimentado desde la intervención”** recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa a las variables secundarias sexo mujer ($P=0,006$), toma de analgésicos previa correspondiente al tercer escalón de la OMS ($P=0,041$), riesgo anestésico ASA 2 ($0,04$), dosis de morfina estandarizada antes de finalizar la intervención ($P=0,03$) y EVA en reposo ($P=0,001$).

Tabla 57. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “peor dolor experimentado desde la intervención”. Análisis de regresión lineal no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,48	-1,87--0,090	0,488
Peso (Kg)	0,01	-0,04-0,05	0,658
Altura (cm)	-0,05	-0,12-0,010	0,103
Edad (años)	-0,007	-0,101-0,09	0,884
Sexo, Mujer	1,85	0,55-3,15	0,006
TAS (mm Hg)	0,02	-0,025-0,06	0,387
TAD (mm Hg)	-0,002	-0,06-0,057	0,959
Tiempo dolor (meses)	-0,02	-0,09-0,050	0,546
Intolerancia a tramadol u opioides	0,17	-1,85-2,18	0,869
Riesgo Apfel	0,39	-1,51-2,3	0,676
EVA previo intervención	0,23	-0,07-0,54	0,131
Escalón analgésico previo (OMS):			
2° escalón	1,62	-0,60-3,85	0,149
3° escalón	2,41	0,10-4,72	0,041
4° escalón	1,24	-1,44-3,93	0,359
Pain-Detect previo	-0,09	-0,24	0,185
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	-3	-5,86--0,14	0,04
ASA 3	-1-19	-4,47-2,09	0,469
Dosis de remifentanilo (μg)	0,001	-0,001-0,001	0,891
Dosis de fentanilo (μg)	0,001	-0,003-0,004	0,954
Morfina al final intervención (mg)	-0,081	-0,15--0,008	0,03
Eva reposo a las 24 horas	0,54	0,24-0,84	0,001
Morfina a las 24 horas	0,003	-0,02-0,029	0,844
NVPO	-0,25	-2,16-1,65	0,793

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

RESULTADOS

El análisis ajustado nos permite demostrar que la variable resultado “peor dolor experimentado de la intervención” no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24 h.

Tabla 58. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “peor dolor experimentado desde la intervención“. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,61	(-2,17)-0,95	0,77	0,436
NVPO	-0,51	(-2,6)-1,59	1,04	0,630
Consumo morfina 24h	-0,001	(-0,03)-0,03	0,014	0,913

β : coeficiente beta; P: significación estadística; IC: Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.2. Menor dolor experimentando desde la intervención

El análisis bivariante (Tabla 59) concluye que la variable resultado “**el menor dolor experimentado desde la intervención**” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa o casi significativa a las variables secundarias grupo MK ($P=0,056$), EVA previo a la intervención ($P=0,008$) y EVA en reposo a las 24h ($P=0,003$).

Tabla 59. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “el menor dolor experimentado desde la intervención“. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,817	-1,65--0,022	0,056
Peso (Kg)	0,001	-0,03-0,03	0,658
Altura (cm)	-0,03	-0,071-0,008	0,114
Edad (años)	-0,033	-0,088-0,022	0,232
Sexo, Mujer	0,23	-0,63-1,089	0,592
TAS (mm Hg)	0,01	-0,015-0,038	0,385
TAD (mm Hg)	-0,0001	-0,035-0,036	0,993
Tiempo dolor (meses)	-0,036	-0,08-0,050	0,093
Intolerancia a tramadol u opioides	0,67	-0,59-1,93	0,294
Riesgo Apfel	0,622	-0,56-1,80	0,294
EVA previo intervención	0,25	0,07-0,43	0,008
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,061	-1,39-1,51	0,933
3° escalón	0,083	-1,43-1,59	0,912
4° escalón	0,40	-1,35-2,16	0,645
Pain-Detect previo	-0,043	-0,13-0,0475	0,348
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	0,31	-1,55-2,16	0,741
ASA 3	0,14	-1,98-2,27	0,893
Dosis de remifentanilo (µg)	0,001	-0,001-0,001	0,708
Dosis de fentanilo (µg)	-0,001	-0,003-0,001	0,367
Morfina al final intervención (mg)	-0,02	-0,069-0,03	0,370
EVA en reposo, 24h	0,30	0,103-0,49	0,003
Consumo morfina, 24h	-0,006	-0,23-0,11	0,492
NVPO	-0,03	-1,22-1,16	0,961

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

RESULTADOS

El análisis multivariante (Tabla 60) expone que la variable resultado “el menor dolor experimentado desde la intervención” se asocia de manera independiente y significativa con el grupo de tratamiento; así, los pacientes del grupo MK experimentaron menor dolor desde la intervención según se refleja en la encuesta de satisfacción.

Tabla 60. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “el menor dolor experimentado desde la intervención “. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-1,11	(-2,03)-(-0,19)	0,456	0,019
NVPO	-0,63	(-1,86)-0,61	0,615	0,315
Consumo de morfina, 24h	-0,01	(-0,03)-0,04	0,001	0,144

®, coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.3. Frecuencia con la que el paciente experimenta dolor intenso desde la intervención

El análisis bivariante (Tabla 61) revela que la variable resultado “frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso desde la operación” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa con las variables secundarias grupo ($P=0,004$) y morfina estandarizada administrada al final de la intervención ($P=0,004$).

Tabla 61. Influencia de diferentes variables en variable resultado “frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso durante la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-19,81	-33,08--6,53	0,004
Peso (Kg)	0,004	-0,527-0,53	0,987
Altura (cm)	-0,15	-0,085-0,56	0,675
Edad (años)	-0,097	-1,07-0,88	0,842
Sexo, Mujer	-2,14	-16,87-12,58	0,771
TAS (mm Hg)	-0,05	-0,505-0,40	0,809
TAD (mm Hg)	0,22	-0,387-0,83	0,463
Tiempo dolor (meses)	-0,56	-1,30-0,18	0,132
Intolerancia a tramadol u opioides	1,29	-19,72-22,50	0,895

Riesgo Apfel	-5,06	-24,59-14,47	0,605
EVA previo intervención	1,78	-140-4,95	0,265
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	-14,76	-37,79-8,27	0,203
3° escalón	-16,46	-40,28-7,37	0,171
4° escalón	0,95	-26,73-28,63	0,945
Pain-Detect previo	0,705	-0,77-2,18	0,342
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	-21,39	-58,58-15,79	0,252
ASA 3	-32	-73,19-8,900	0,122
Dosis de remifentanilo (µg)	0,001	-0,003-0,005	0,604
Dosis de fentanilo (µg)	0,005	-0,31-0,411	0,786
Morfina al final intervención (mg)	1,075	0,36-1,79	0,004
Puntuación escala Apfel	-4,87	-16,47-6,72	0,402
Eva Reposo 24h	3,16	-0,48-6,81	0,087
Consumo morfina 24h	-0,009	-0,37-0,187	0,513
NVPO	0,60	-18,99-20,17	0,952

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

El análisis multivariante (Tabla 47) indica que esta variable se asocia de manera independiente y significativa con el grupo de tratamiento; así, los pacientes del grupo MK experimentaron con menor frecuencia dolor intenso durante el postoperatorio según se refleja en la encuesta de satisfacción (Tabla 62)

Tabla 62. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “Frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-25,15	(-39,41)-(-10,91)	7,08	0,001
NVPO	-12,10	(-31,23)-7,03	9,51	0,209
Consumo morfina 24h	-0,24	(-0,51)-0,03	0,13	0,082

β, coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.4. Grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser

El análisis bivariante entre diferentes variables predictivas y la variable resultado “grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología muestra que existe una asociación significativa o casi significativa con las variables predictivas dosis de fentanilo administrada al final de la intervención grupo ($P=0,065$), puntuación escala Apfel ($P=0,047$), y NVPO ($P=0,004$) (Tabla 63).

Tabla 63. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,98	-2,21-0,25	0,114
Peso (Kg)	-0,019	-0,06-0,024	0,382
Altura (cm)	-0,26	-0,083-0,03	0,352
Edad (años)	-0,604	-0,14-0,25	0,158
Sexo, Mujer	0,16	-127-1,30	0,980
TAS (mm Hg)	-0,15	-0,055-0,024	0,445
TAD (mm Hg)	-0,05	-0103-0,001	0,050
Tiempo dolor (meses)	0,016	-0,52-0,83	0,634
Intolerancia a tramadol u opioides	-0,023	-1,87-1,82	0,979
Riesgo Apfel	-0,734	-2,45-0,98	0,391
EVA previo intervención	-0,05	-0,34-0,23	0,710
Escalón analgésico previo (OMS)			
2º escalón	0,36	-1,71-2,44	0,726
3º escalón	0,25	-1,19-2,41	0,817
4º escalón	0,79	-3,30-1,73	0,532
Pain-Detect previo	0,004	-0,13-0,13	0,942
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	1,36	-1,40-4,12	0,327
ASA 3	2,09	-1,08-5,27	0,190
Dosis de remifentanilo (μg)	0,002	-0001-0,006	0,286

Dosis de fentanilo (µg)	-0,003	-0,006-0,001	0,065
Morfina al final intervención (mg)	0,016	-0,84-0,05	0,652
Puntuación escala Apfel	-1,003	-1,99--0,15	0,047
Eva Reposo 24h	0,25	-0,044-0,55	0,094
Consumo morfina 24h	0,0001	-0,023-0,25	0,955
NVPO	2,37	0,78-3,96	0,004

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

El análisis multivariante (Tabla 64) muestra que la variable **“grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser”** se asocia de manera independiente y significativa con las náuseas y vómitos postoperatorios (necesidad de mayor número de antieméticos durante el postoperatorio); así, los pacientes que experimentaron NVPO también desarrollaron un grado de dolor considerable que les impedía o al menos interfería al respirar profundamente o toser.

Tabla 64. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “Interferencia de dolor en la actividad de respirar profundo o toser “. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,47	(-1,75)-0,82	0,64	0,472
NVPO	2,24	0,51-3,99	0,87	0,013
Consumo morfina 24h	0,001	(-0,02)-0,028	0,012	0,727

β, coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.5. Dolor que impide o interfiere con el sueño

El análisis bivariante revela que la variable resultado **“sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño”**, recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología, no se asocia de una manera significativa con ninguna de las variables predictivas analizadas (Tabla 65).

RESULTADOS

Tabla 65. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,705	-1,61-0,21	0,127
Peso (Kg)	0,001	-0,03-0,032	0,975
Altura (cm)	-0,023	-0,067-0,21	0,306
Edad (años)	0,001	-0,622-0,065	0,972
Sexo, Mujer	0,16	-0,78-1,10	0,730
TAS (mm Hg)	0,007	-0,02-0,037	0,617
TAD (mm Hg)	0,0037	-0,036-0,043	0,852
Tiempo dolor (meses)	0,029	-0,005-0,06	0,095
Intolerancia a tramadol u opioides	0,17	-1,17-1,50	0,803
Riesgo Apfel	0,34	-0,93-1,618	0,591
EVA previo intervención	0,074	0,14-0,28	0,480
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,35	-1,19-1,89	0,652
3° escalón	0,35	-1,25-1,95	0,659
4° escalón	0,40	-2,27-1,45	0,664
Pain-Detect previo	0,043	-0,053-0,14	0,375
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	0,611	-1,41-2,63	0,545
ASA 3	1,52	-1,60-3,84	0,192
Dosis de remifentanilo (μg)	0,001	-0,001-0,001	0,219
Dosis de fentanilo (μg)	-0,002	-0,004-0,0001	0,058
Morfina al final intervención (mg)	-0,16	-0,67-0,035	0,532
Puntuación escala Apfel	-0,19	-0,95-0,57	0,616
EVA Reposo 24h	0,79	-0,15-0,31	0,488
Consumo morfina 24h	-0,006	-0,02-0,011	0,476
NVPO	0,69	-0,57-1,96	0,275

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

Por otro lado, el análisis ajustado nos permite afirmar que la variable resultado “sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño” no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24horas (Tabla 66).

Tabla 66 . Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño “. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,77	(-1,78)-0,24	0,50	0,132
NVPO	0,27	(-1,08)-1,63	0,67	0,688
Consumo morfina 24h	-0,01	(-0,03)-0,01	0,01	0,323

β , coeficiente beta; ES, error estándar; IC, Intervalo de confianza al 95 %; P, significación estadística.

V.2.4.6.6. Dolor que impide o interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama

El análisis bivalente (Tabla 67) muestra que la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa con las variables secundarias edad ($P=0,029$), dosis de remifentanilo ($P=0,006$), EVA en reposo y NVPO ($P=0,05$).

Tabla 67. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,007	-0,20-0,19	0,939
Peso (Kg)	-0,001	-0,009-0,005	0,617
Altura (cm)	0,001	-0,008-0,10	0,838
Edad (años)	-0,13	-0,025--0,001	0,029
Sexo, Mujer	0,015	-0,19-0,20	0,987
TAS (mm Hg)	-0,0024	-0,008-0,003	0,435
TAD (mm Hg)	0,0004	-0,008-0,008	0,959
Tiempo dolor (meses)	-0,003	-0,013-0,007	0,592
Intolerancia a tramadol u opioides	0,0033	-0,29-0,293	0,982
Riesgo Apfel	0,16	-0,11-0,42	0,233

RESULTADOS

EVA previo intervención	0,014	-0,029-0,57	0,516
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	-0,80	-0,404-0,24	0,624
3° escalón	0,021	-0,32-0,36	0,902
4° escalón	-0,02	-0,417-0,37	0,904
Pain-Detect previo	0,002	-0,18-0,022	0,816
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	0,14	-0,301-0,58	0,528
ASA 3	0,25	-0,25-0,74	0,315
Dosis de remifentanilo (µg)	0,0001	0,001-0,0013	0,006
Dosis de fentanilo (µg)	-0,0004	-0,001-0,001	0,126
Morfina al final intervención (mg)	-0,004	-0,014-0,007	0,495
Puntuación escala Apfel	-0,67	-0,223-0,911	0,402
Eva Reposo 24h	0,05	-0,001-0,09	0,056
Consumo morfina 24h	-0,01	-0,0048-0,003	0,593
NVPO	0,24	-0,007-0,48	0,056

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

El análisis multivariante muestra que la variable puntuación “**sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama**” se asocia de manera independiente y significativa con la presencia de NVPO o necesidad de mayor número de antieméticos durante el postoperatorio (Tabla 68); así, los pacientes que experimentaron NVPO también desarrollaron un grado de dolor considerable que les impedía o al menos interfería para hacer actividades una vez levantados.

Tabla 68. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	0,05	(-0,16)-0,26	0,10	0,636
NVPO	0,26	(-0,01)-0,53	0,14	0,063
Consumo morfina 24h	-0,001	(-0,004)-0,003	0,01	0,932

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %.

V.2.4.6.7. Sentimiento de ansiedad en el marco de la relación entre dolor y estado de ánimo

El análisis bivariante expone que la variable resultado puntuación “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología no se asocia de una manera significativa a ninguna de las variables secundarias estudiadas (Tabla 69).

Tabla 69. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,60	-1,67-0,47	0,268
Peso (Kg)	0,002	-0,033-0,004	0,899
Altura (cm)	0,018	-0,067-0,032	0,480
Edad (años)	-0,28	-0,098-0,04	0,411
Sexo, Mujer	0,47	-0,58-1,522	0,373
TAS (mm Hg)	-0,006	-0,04-0,027	0,722
TAD (mm Hg)	-0,013	-0,057-0,031	0,554
Tiempo dolor (meses)	0,031	-0,01-0,07	0,122
Intolerancia a tramadol u opioides	-0,214	-1,70-1,27	0,773
Riesgo Apfel	0,87	-0,60-2,33	0,241
EVA previo intervención	0,19	-0,044-0,43	0,109
Escalón analgésico previo (OMS)			
2º escalón	1,11	-0,68-2,89	0,219
3º escalón	0,71	-1,14-2,56	0,447
4º escalón	0,833	-1,33-2,99	0,441
Pain-Detect previo	0,48	-0,065-0,16	0,398
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	0,92	-1,38-3,21	0,425
ASA 3	1,71	-0,92-4,34	0,197
Dosis de remifentanilo (µg)	0,0001	-0,001-0,001	0,957
Dosis de fentanilo (µg)	-0,002	-0,004-0,001	0,166

RESULTADOS

Morfina al final intervención (mg)	-0,006	-0,66-0,53	0,833
Puntuación escala Apfel	-0,19	-1,08-0,69	0,661
Eva Reposo 24h	0,12	-0,14-0,38	0,360
Consumo morfina 24h	0,003	-0,02-0,24	0,754
NVPO	0,47	-1,01-1,95	0,528

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios.

El análisis ajustado manifiesta que la variable resultado “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo” no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24horas (Tabla 69).

Tabla 70. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	-0,52	(-1,72)-0,68	0,599	0,391
NVPO	0,28	(-1,34)-1,91	0,81	0,724
Consumo morfina 24h	0,001	(-0,02)-0,02	0,01	0,894

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %.

V.2.4.6.8. *Sentimiento de indefensión en el marco de la relación entre dolor y estado de ánimo*

El análisis bivalente indica que la variable resultado puntuación “**sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo**” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología sólo se asocia de una manera significativa a la variable predictora dosis de fentanilo administrada (Tabla 71).

Tabla 71. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,778	-1,90-0,341	0,168
Peso (Kg)	0,009	-0,028	0,615
Altura (cm)	0,016	-0,37-0,69	0,550
Edad (años)	-0,03	-0,104-0,040	0,381
Sexo, Mujer	-0,0682	-1,19-1,05	0,903
TAS (mm Hg)	-0,005	-0,04-0,3	0,768
TAD (mm Hg)	0,009	-0,37-0,056	0,692
Tiempo dolor (meses)	0,018	-0,0283-0,064	0,437
Intolerancia a tramadol u opioides	-0,76	-2,36-0,84	0,343
Riesgo Apfel	0,72	-0,822-2,28	0,351
EVA previo intervención	-0,017	-0,274-0,24	0,895
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,95	-0,92-2,83	0,313
3° escalón	1,125	-0,83-3,08	0,253
4° escalón	0,714	-1,56-2,98	0,531
Pain-Detect previo	0,48	-0,07-0,17	0,416
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	0,77	-1,66-3,22	0,523
ASA 3	1,57	-1,23-4,37	0,264
Dosis de remifentanilo (µg)	0,0001	0,001-0,0013	0,978
Dosis de fentanilo (µg)	-0,003	-0,006--0,001	0,015
Morfina al final intervención (mg)	0,0003	-0,06-0,063	0,992
Puntuación escala Apfel	-0,621	-1,54-0,29	0,178
EVA Reposo 24h	0,115	-0,16-0,39	0,408
Consumo morfina 24h	0,0015	-0,02-0,023	0,892
NVPO	0,90	-0,64-2,44	0,244

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

RESULTADOS

El análisis ajustado nos permite demostrar que la variable resultado puntuación “**sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo**” no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24 horas (Tabla 72).

Tabla 72. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,64	-1,89-0,61	0,62	0,307
NVPO	0,65	-1,03-2,34	0,84	0,437
Consumo morfina 24h	0,001	-0,02-0,02	0,01	0,994

β coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95 %.

V.2.4.6.9. Náuseas y vómitos postoperatorios

El análisis bivalente evidencia que la variable resultado puntuación “**sobre la aparición de náuseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación**” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa a las variables secundarias peso y altura y también a las variables intolerancia a tramadol u/o opioides ($P=0,006$), EVA previo a la intervención ($P=0,041$) y NVPO, estratificadas según lo descrito previamente en la metodología ($P=0,007$) (ver Tabla 73).

Tabla 73. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de náuseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-1,26	-2,73-0,20	0,089
Peso (Kg)	0,061	-0,11--0,013	0,013
Altura (cm)	-0,08	-0,14--0,012	0,021
Edad (años)	-0,06	-0,16-0,042	0,256
Sexo, Mujer	0,96	-0,51-2,42	0,194
TAS (mm Hg)	-0,009	-0,05-0,37	0,694

TAD (mm Hg)	-0,05	-0,11-0,009	0,099
Tiempo dolor (meses)	0,05	-0,023-0,123	0,176
Intolerancia a tramadol u opioides	2,93	0,87-498	0,006
Riesgo Apfel	1,92	-0,06-3,91	0,058
EVA previo intervención	0,34	0,015-0,67	0,041
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,39	-2,1-2,89	0,752
3° escalón	1,04	-1,55-3,63	0,423
4° escalón	1,24	-1,77-4,25	0,413
Pain-Detect previo	0,63	-0,09-0,22	0,424
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	1,58	-1,63-4,80	0,327
ASA 3	0,762	-2,93-4,45	0,680
Dosis de remifentanilo (µg)	0,0002	-0,0003-0,001	0,510
Dosis de fentanilo (µg)	0,001	-0,003-0,004	0,746
Morfina al final intervención (mg)	0,027	-0,11-0,05	0,512
Puntuación escala Apfel	0,47	-0,75-1,70	0,440
EVA Reposo 24h	0,25	-0,11-0,62	0,163
Consumo morfina 24h	-0,08	-0,37-0,02	0,563
NVPO	2,67	0,75-4,58	0,007

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El análisis multivariante muestra que la variable resultado **“sobre la aparición de náuseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”** se asocia de manera independiente y significativa con las NVPO recogidos según se describe en la metodología, y también con el grupo de tratamiento, ya que los pacientes del grupo MK experimentaron menores náuseas y vómitos; sin embargo, este último efecto no es significativo desde el punto de vista estadístico.

RESULTADOS

Tabla 74. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de nauseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,89	(-2,45)-0,66	0,77	0,252
NVPO	2,23	0,13-4,3	1,04	0,038
Consumo morfina 24h	-0,01	(-0,04)-0,022	0,014	0,634

β coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.10. Somnolencia en el postoperatorio

El análisis bivalente manifiesta que la variable resultado puntuación “sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología no se asocia de una manera significativa a ninguna de las variables predictoras analizadas, salvo al riesgo anestésico ASA 3 ($P=0,031$), aunque desconocemos el significado clínico de esta asociación (Tabla 75).

Tabla 75. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,95	-2,4-0,51	0,197
Peso (Kg)	-0,0003	-0,05-0,05	0,990
Altura (cm)	0,012	-0,06-0,08	0,734
Edad (años)	0,075	-0,024-0,17	0,132
Sexo, Mujer	0,41	-1,10-1,91	0,588
TAS (mm Hg)	0,026	-0,021-0,07	0,268
TAD (mm Hg)	-0,023	-0,09-0,04	0,463
Tiempo dolor (meses)	0,038	-0,03-0,105	0,260
Intolerancia a tramadol u opioides	-0,62	-2,78-1,54	0,567
Riesgo Apfel	0,98	-1,028-2,98	0,332
EVA previo intervención	-0,18	-0,50-0,15	0,290

Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	0,56	-1,89-3,00	0,647
3° escalón	-0,04	-2,59-2,50	0,974
4° escalón	-0,52	-3,47-2,43	0,723
Pain-Detect previo	0,016	-0,14-0,17	0,840
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	1,56	-1,48-4,59	0,307
ASA 3	3,87	0,37-7,3	0,031
Dosis de remifentanilo (µg)	0,0002	-0,001-0,0002	0,306
Dosis de fentanilo (µg)	-0,002	-0,006-0,001	0,237
Morfina al final intervención (mg)	-0,026	-0,11-0,05	0,520
Puntuación escala Apfel	0,412	-0,79-1,61	0,494
Eva Reposo 24h	-01,3	-0,49-0,23	0,474
Consumo morfina 24h24	0,025	-0,002-0,053	0,072
NVPO	-038,0002	-2,405-1,637	0,705

β, coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El análisis ajustado permite demostrar que la variable resultado puntuación “**sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación**” no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24 horas (Tabla 76).

Tabla 76. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,76	(-2,36)-0,83	0,79	0,340
NVPO	-0,41	(-2,56)-1,75	1,07	0,701
Consumo morfina 24h	0,02	-0,009-0,05	0,014	0,177

β, coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.11. Picor en el postoperatorio

El análisis bivalente muestra que la variable resultado puntuación “sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”, recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología no se asocia de una manera significativa a ninguna de las variable secundarias sometidas a análisis.

Tabla 77. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	-0,43	-1,45-0,60	0,406
Peso (Kg)	0,01	-0,03-0,05	0,604
Altura (cm)	-0,003	-0,05-0,05	0,914
Edad (años)	0,014	-0,06-0,86	0,680
Sexo, Mujer	-0,25	-1,30-0,79	0,634
TAS (mm Hg)	0,026	-0,001-0,05	0,165
TAD (mm Hg)	-0,017	-0,06-0,02	0,452
Tiempo dolor (meses)	0,020	-0,15-0,55	0,261
Intolerancia a tramadol u opioides	0,667	-0,65-1,98	0,315
Riesgo Apfel	0,41	-0,99-1,81	0,563
EVA previo intervención	0,012	0,22-0,24	0,916
Escalón analgésico previo (OMS)			
2º escalón	0,68	-0,99-2,36	0,418
3º escalón	0,375	-1,37-2,12	0,668
4º escalón	-0,5	-0,99-1,99	0,503
Pain-Detect previo	-0,06	-0,167-0,05	0,257
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	-0,61	-2,50-1,27	0,517
ASA 3	1,43	-0,74-3,60	0,191
Dosis de remifentanilo (μ g)	-0,001	-0,001-0,002	0,667
Dosis de fentanilo (μ g)	-0,001	-0,004-0,001	0,292
Morfina al final intervención (mg)	-0,09	-0,07-0,48	0,761

Puntuación escala Apfel	-0,13	-0,97-0,71	0,755
EVA en reposo 24h	0,11	-0,36-0,13	0,366
Consumo morfina 24h	0,006	-0,014-0,03	0,532
NVPO	-0,70	-2,1-0,69	0,316

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El análisis ajustado nos permite demostrar que la variable resultado puntuación **“sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”** no se asocia de manera independiente a las variables grupo, NVPO y consumo de morfina a las 24horas. Es decir, que tanto los pacientes del grupo MK como MO tuvieron índices de satisfacción semejantes en relación al picor e independientemente de las otras variables consideradas, incluida el consumo de morfina a las 24h (Tabla 78).

Tabla 78. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	-0,61	(-1,73)-0,52	0,56	0,286
NVPO	-0,93	-2,5-0,59	0,75	0,227
Consumo morfina 24h	0,001	-0,02-0,02	0,01	0,935

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

V.2.4.6.12. *Mareos en el postoperatorio*

El análisis bivariante (Tabla 79) muestra que la variable **“puntuación sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”** recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa a las variables secundarias intolerancia al tramadol y/o opioides (*P*=0,007), y NVPO (*P*= 0,002).

RESULTADOS

Tabla 79. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	P	IC
Grupo	-0,71	-2,01-0,593	0,279
Peso (Kg)	-0,05	-0,09--0,01	0,009
Altura (cm)	-0,056	-0,11-0,001	0,056
Edad (años)	-0,028	-0,11-0,05	0,500
Sexo, Mujer	0,09	-1,2-1,36	0,877
TAS (mm Hg)	-0,005	-0,044	0,802
TAD (mm Hg)	-0,3	-0,08-0,02	0,256
Tiempo dolor (meses)	0,04	-0,03-0,1	0,250
Intolerancia a tramadol u opioides	2,55	0,746-4,35	0,007
Riesgo Apfel	0,7	-1,1-2,5	0,436
EVA previo intervención	0,08	0,22-0,24	0,585
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	-0,88	-2,99-1,22	0,405
3° escalón	0,54	-1,65-2,72	0,621
4° escalón	0,67	-1,88-3,20	0,600
Pain-Detect previo	0,07	-0,06-0,2	0,308
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	1,39	-1,35-4,13	0,313
ASA 3	0,57	-2,58-3,72	0,716
Dosis de remifentanilo (μg)	0,0001	-0,0002-0,005	0,498
Dosis de fentanilo (μg)	-0,0004	-003-002	0,830
Morfina al final intervención (mg)	-0,03	-0,10-0,04	0,384
Puntuación escala Apfel	-0,29	-1,36-0,79	0,593
Eva Reposo 24h	0,11	-0,211-0,43	0,498
Consumo morfina 24h	-0,01	-0,04-0,14	0,389
NVPO	2,71	1,08-4,33	0,002

β , coeficiente beta; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El análisis ajustado nos permite demostrar que la variable resultado puntuación “sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “no se asocia de manera independiente a las variable grupo ni de consumo de morfina a las 24h, pero existe asociación significativa con la variable NVPO (Tabla 80).

Tabla 80. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	P
Grupo	-0,26	(-1,59)-1,07	0,66	0,698
NVPO	2,53	0,73-4,33	0,89	0,007
Consumo morfina 24h	-0,01	-0,03-0,19	0,012	0,656

β , coeficiente beta; ES, error estándar; P, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%.

V.2.4.6.13. Alivio del dolor experimentado desde la intervención

El análisis bivariante muestra que la variable resultado puntuación “sobre el alivio del dolor experimentado desde la intervención” recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología se asocia de una manera significativa a las variables secundarias intolerancia al tramadol u opioides ($P=0,005$), EVA previo a la intervención ($P=0,04$) y EVA en reposo a las 24h ($P=0,044$) (Tabla 81).

Tabla 81. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el alivio del dolor experimentado desde la intervención”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	0,71	-11,74-13,17	0,909
Peso (Kg)	0,46	0,05-0,87	0,029
Altura (cm)	0,83	0,29-1,378	0,003
Edad (años)	0,68	-0,12-1,49	0,095
Sexo, Mujer	-8,93	-21,31-3,45	0,154
TAS (mm Hg)	0,24	-0,14-0,62	0,214
TAD (mm Hg)	0,59	0,10-1,08	0,018
Tiempo dolor (meses)	0,06	-0,53-0,65	0,840

RESULTADOS

Intolerancia a tramadol u opioides	-24,76	-41,71-7.81	0,005
Riesgo Apfel	-4,91	-21,90-12,07	0,564
EVA previo intervención	-2,82	-5,5--0,14	0,040
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	14,09	-6,09-34,27	0,167
3° escalón	14,5	-15,97-25,97	0,634
4° escalón	14,28	-10,1-38,66	0,244
Pain-Detect previo	-0,86	-2,14-0,414	0,181
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	-6,11	-32,22-19,99	0,639
ASA 3	10,95	-19,03-40,94	0,465
Dosis de remifentanilo (µg)	-0,001	-0,005-0,003	0,624
Dosis de fentanilo (µg)	0,003	-0,03-0,04	0,841
Morfina al final intervención (mg)	0,45	-0,22-1,12	0,186
Puntuación escala Apfel	-1,25	-11,41-8,91	0,806
Eva reposo 24h	-3,008	-5,92--0,091	0,044
Consumo morfina 24h	0,15	-0,09-0,38	0,218
NVPO	-14,36	-30,90-2,18	0,087

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

Sin embargo, en el análisis ajustado no se encuentra ninguna asociación significativa entre estas variables (Tabla 67).

Tabla 82. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el alivio del dolor experimentado desde la intervención “. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	-0,57	(-14,04)-12,90	6,69	0,933
Consumo NVPO	-13,14	(-31,30)-5,01	9,03	0,152
Consumo morfina 24h	0,11	(-0,14)-0,36	0,13	0,387

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%.

V.2.4.6.14. Satisfacción global de la técnica analgésica

El análisis bivariante muestra que la variable resultado puntuación “**satisfacción global de la técnica analgésica con PCA**”. recogida en el cuestionario de satisfacción reflejado en la metodología, se asocia de una manera significativa a las variables secundarias intolerancia a tramadol u opioides ($P=0,002$) y NVPO ($P=0,002$) (Tabla 83).

Tabla 83. Influencia de diferentes variables secundarias en la variable principal “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA”. Análisis de regresión no ajustado.

Variable	β	IC	P
Grupo	12,19	-1,04	0,07
Peso (Kg)	0,41	-0,04-0,87	0,078
Altura (cm)	0,55	-0,08-1,19	0,088
Edad (años)	0,73	-0,19-1,64	0,116
Sexo, Mujer	-1,30	-15,18-12,58	0,852
TAS (mm Hg)	0,20	-0,23-0,63	0,348
TAD (mm Hg)	0,51	-0,05-1,07	0,074
Tiempo dolor (meses)	-0,08	-0,77-0,61	0,817
Intolerancia a tramadol u opioides	-30	-48,09-11,91	0,002
Riesgo Apfel	-14,45	-32,70-3,81	0,118
EVA previo intervención	-2,08	-5,1-0,93	0,171
Escalón analgésico previo (OMS)			
2° escalón	6,67	-16,01-29,35	0,557
3° escalón	-0,21	-23,78-23,37	0,986
4° escalón	3,1	-24,30-30,49	0,821
Pain-Detect previo	-0,87	-2,27-0,53	0,217
Riesgo anestésico:			
ASA 1	Referencia	-	-
ASA 2	-7,5	-37,61-22,61	0,618
ASA 3	3,33	-31,24-37,91	0,847
Dosis de remifentanilo (μg)	-0,002	-0,01-0,01	0,245
Dosis de fentanilo (μg)	0,016	-0,018-0,49	0,368

RESULTADOS

Morfina al final intervención (mg)	0,3	-0,45-1,04	0,422
Puntuación escala Apfel	4,47	-6,6-15,56	0,421
EVA reposo 24h	-2,97	-6,20-0,25	0,07
Consumo de morfina 24h	0,175	-0,09-0,43	0,183
NVPO	-27,06	-44,09--10	0,002

β , coeficiente beta; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de Confianza al 95%; TAS, Tensión Arterial Sistólica; TAD, Tensión Arterial Diastólica; MO, Grupo Morfina; MK, Grupo Morfina + Ketamina; EVA, Escala Visual Analógica; NVPO, Náuseas y Vómitos Post-Operatorios.

El análisis multivariante muestra que la variable resultado “**satisfacción global de la técnica analgésica con PCA**” se asocia de manera independiente y significativa con la variable secundaria intolerancia y NVPO sin existir efecto de grupo (Tabla 84). Pensamos que esto puede estar condicionado por la gran correlación interna que pudiera existir entre la variable intolerancia a tramadol u opioides y NVPO. Por lo que se construye un segundo modelo ajustado en el que se analiza exclusivamente grupo e intolerancia al tramadol u opioides, comprobándose un efecto de grupo independiente y significativo (Tabla 85).

Tabla 84. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA”. Análisis de regresión ajustado.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	10,19	(-2,01)-22,40	6,06	0,100
Intolerancia a tramadol u opioides	-28,46	(-45,20)-(-11,73)	8,30	0,001
NVPO	-19,26	(-35,84)-(-2,68)	8,23	0,024

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

Tabla 85. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA”. Análisis de regresión ajustado por las variables grupo e intolerancia a tramadol.

	β	IC	ES	<i>P</i>
Grupo	14,73	2,62-26,84	6,014	0,018
Intolerancia a tramadol u opioides	-31,75	(-49,02)-(-14,68)	8,57	0,001

β , coeficiente beta; ES, error estándar; *P*, significación estadística; IC, Intervalo de confianza al 95 %.

VI. DISCUSIÓN

VI.1. **Discusión de los resultados del estudio A. Metanálisis.**

Tras el metanálisis realizado hemos observado que el uso de dosis subanestésicas de ketamina durante el intraoperatorio podría considerarse como una herramienta útil en la práctica clínica ante la evidencia de su eficacia y seguridad en el control del DPO inmediato expresada en la disminución del consumo de opioides y la intensidad del dolor, tanto en cirugía menor como mayor. El uso de remifentanilo junto con ketamina en los estudios que componen el metanálisis ponen de manifiesto la importancia teórica del tratamiento de la HIO en la práctica clínica.

La relevancia clínica de la HIO en el postoperatorio radica en un peor control del dolor postoperatorio junto con un aumento del consumo de opioides postoperatorios y de los efectos adversos derivados de éstos, lo cual conlleva un aumento de la morbilidad, la estancia hospitalaria y, finalmente, a la posibilidad del desarrollo de DCPQ¹⁰⁷. Se acepta que la HIO surge como resultado de cambios en el SNC y periférico que determinan el desarrollo de la sensibilización de las vías nociceptivas. Entre los numerosos mecanismos postulados en la fisiopatología de la HIO destacamos: a) aquéllos que involucran al sistema glutamatérgico central, ya que el antagonismo del receptor NMDA previene la sensibilidad dolorosa inducida por la administración de opioides y por el contrario, la alteración del transportador de glutamato espinal facilita el desarrollo de la HIO; b) la activación del contenido de dinorfinas espinales y el incremento de la liberación evocada de neuropéptidos excitadores, tales como CGRP desde aferentes primarias también ha sido involucrada; otro fenómeno implicado se relaciona con cambios neuroplásticos en la región de la médula rostral ventromedial que facilitarían las vías de modulación pro-nociceptiva descendente, y por último, también se relaciona con mecanismos de sensibilización periférica a través de la activación de la PKC⁵⁸. Dicha etiopatogenia con origen multifactorial podría explicar la controversia existente en relación a los resultados de la prevención de la HIO tras el uso de ketamina²³⁸.

Se ha descrito que dosis pequeñas de remifentanilo ($\geq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o $\geq 2.7 \text{ ng}/\text{ml}$) son suficientes para desarrollar hiperalgesia inducida por remifentanilo²³⁹. En nuestro

DISCUSIÓN

estudio incluimos un total de 12 ensayos clínicos bajo anestesia general basada en un mantenimiento anestésico con remifentanilo (dosis rango de 0,01-0,5µg/kg/min o 2-4ng/ml) comparado con otro brazo de estudio con bajas dosis de ketamina (perfusiones <1.2 mg/kg/h o bolos < 1mg/kg)²⁴⁰.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión en nuestra revisión, se consideró por primera vez en la literatura dividir los artículos disponibles según el tipo de procedimiento en cirugía mayor y cirugía menor. En el grupo de las cirugías menores se incluyeron aquellas cirugías con mínima estancia hospitalaria, tales como procedimientos artroscópicos, laparoscópicos o microcirugía. Aunque cabría esperar un mayor dolor postoperatorio en cirugía mayor ligada a un mayor campo quirúrgico, a estímulos nociceptivos intensos y a una mayor duración del procedimiento, se ha descrito también en la literatura una alta incidencia de dolor postoperatorio en procesos considerados menores o laparoscópicos¹. Los resultados favorables y significativos observados en cirugía menor en las primeras 2, 12 y 24 horas (Tabla 4) podrían derivarse de unos requerimientos menores, aunque no suficientes, en la analgesia perioperatoria en este grupo de pacientes.

El uso de remifentanilo, por sí solo, como analgesia intraoperatoria, tanto en cirugía mayor como menor, no asegura un control adecuado del dolor postoperatorio si no se complementa con un adecuado protocolo de analgesia multimodal adaptado a cada procedimiento. En caso de no alcanzarse los requerimientos analgésicos, la activación de los receptores NMDA *per se* podría dar lugar a una interpretación errónea de los resultados²⁴¹.

Nuestro estudio de metanálisis concluye con una reducción significativa en el consumo de morfina a las 24 h en cirugía mayor y menor en la población adulta. Sin embargo, en la literatura existen datos contradictorios al respecto. Por una parte, en una revisión en la que se incluían 649 pacientes tanto niños como adultos, realizada por *Pendi y cols.*²⁴², se encontraron diferencias significativas en la reducción de las variables consumo de morfina y en las escalas de intensidad de dolor a favor del uso de ketamina perioperatoria. Sin embargo, en otro metanálisis llevado a cabo sobre 11 estudios en población pediátrica se observó una falta de efecto ahorrador de morfina mediante la implementación de ketamina²⁴³. Estas diferencias podrían deberse a la

variabilidad de los regímenes anestésicos y escalas utilizadas en la literatura, junto con la farmacocinética especial de la ketamina en niños, presentando mayores requerimientos para alcanzar la misma concentración efectiva, debido en parte al aumento no lineal e inversamente proporcional a la edad del aclaramiento plasmático^{243,244}.

Por otra parte, se observó que en el caso del consumo de morfina en cirugía mayor y menor se encontró un posible sesgo de publicación, por lo que los resultados de estos subgrupos deben de ser analizados con precaución. El análisis de sensibilidad remarca la robustez de los resultados obtenidos en el metanálisis. No obstante en algunos subgrupos los resultados podrían mejorarse al eliminar algún estudio, no lo consideramos apropiado ya que la eliminación supondría sesgar los resultados globales.

De nuestro metanálisis se desprende que la ketamina no sólo tuvo un efecto ahorrador en el consumo de morfina, sino que además produjo una disminución estadísticamente significativa en las escalas de intensidad de dolor en las primeras horas postoperatorias en cirugía menor y mayor (comparado con el grupo control). Resultados muy similares en este sentido se han encontrado en metanálisis anteriores que además de ketamina también incluían estudios con magnesio (otro antagonista NMDA)^{205,206}. Es interesante el dato de que el efecto en la intensidad del dolor se exprese fundamentalmente en las primeras horas tras la cirugía, porque es precisamente en las primeras horas postoperatorias donde podrían ser más evidente los efectos de la hiperalgesia inducida por remifentanilo¹⁰⁷. Además, ketamina presenta un aclaramiento relativamente rápido y una semivida de eliminación corta (2-3h)¹⁵², que podrían justificar este hallazgo.

La heterogeneidad de los metanálisis acerca del papel de la ketamina en la prevención de la hiperalgesia inducida por remifentanilo se ha justificado por la inclusión de artículos con varios antagonistas NMDA. En el metanálisis de *Liu y cols.*²⁰⁵ se estudiaron 623 pacientes en los que se incluían otros antagonistas NMDA como los realizados con magnesio; no se encontraron diferencias en cuanto al consumo de morfina ni en el tiempo hasta el primer rescate. En nuestro estudio intentamos homogeneizar la muestra excluyendo aquellos artículos que usaron otros antagonistas distintos a la ketamina. Sin embargo seguimos encontrando heterogeneidad en todos los

DISCUSIÓN

subgrupos excepto en el 2 y en el 14. A continuación se exponen algunas razones para explicar la heterogeneidad encontrada.

El origen y la realización en hasta 6 países distintos de los estudios del metanálisis explica la variabilidad de protocolos anestésicos y analgésicos encontrados en la literatura (Tabla 2). Desde un punto de vista conceptual existen dos tipos de anestesia general dependiendo de la estrategia hipnótica utilizada durante el mantenimiento, la anestesia general intravenosa (TIVA) fundamentalmente basada en el uso de propofol, y la anestesia general balanceada (con agentes halogenados volátiles). De los ECA analizados, 4 usan propofol^{111,221,225,228}, y 8 usan gases anestésicos^{22,115,116,222-224,225,245}. Aunque clásicamente, el propofol ha sido considerado un hipnótico sin propiedades analgésicas, son varios los estudios que sustentan una posible modulación en el procesamiento y la percepción nociceptiva⁹⁸ plasmándose en una disminución del dolor postoperatorio en comparación con la anestesia general balanceada⁹⁹. Por lo tanto, la HIO podría ser modulada por propofol debido a su interacción con los receptores GABA-A a nivel supraespinal^{100,101}, a su posible inhibición no competitiva sobre el NMDA, en concreto de la subunidad NR1^{102,103} y a su rol neuroprotector a nivel experimental¹⁰⁴. En definitiva, el propofol podría llegar a disminuir la hiperalgesia inducida por altas dosis de remifentanilo durante el mantenimiento de la anestesia general intravenosa⁹¹ y, con ello, mejorar los resultados y el consumo de morfina postoperatorio. Como podemos observar en el gráfico de influencia del estudio de sensibilidad correspondiente a la intensidad de dolor para el subgrupo de cirugía menor (Anexo 7), ninguno de los estudios modificaría sustancialmente el resultado global si éste fuese eliminado del meta-análisis, excepto el artículo de Van Elstraete 2004²²⁸ (30min, 1h, 12h and 24h). Su eliminación llevaría a resultados no concluyentes, disminuyendo las diferencias entre el grupo ketamina y el grupo control, hasta hacer las diferencias no significativas.

En el análisis de las variables en las que se observaba heterogeneidad se utilizó el modelo de efectos aleatorios que tienen en cuenta la variabilidad debida a las diferencias entre los distintos estudios.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos observados para ambos grupos, ni en los relacionados con el consumo

de opioides (estreñimiento, las náuseas y vómitos, el prurito, la retención urinaria o la depresión respiratoria- (*ver apartado 1.1.6.2-*)), ni en aquellos efectos psicoticomiméticos derivados de la ketamina. Por lo que en la línea de otras revisiones se puede concluir que la administración de dosis subanestésicas de ketamina en el perioperatorio resulta una práctica segura.

En resumen, existe evidencia de que, en el contexto intraoperatorio, el uso de dosis subanestésicas de ketamina tiene un efecto beneficioso sobre la analgesia en el postoperatorio inmediato (24 h), reduciendo el consumo de morfina postoperatoria y la intensidad del dolor en cirugía menor y mayor. Una vez discutidos los beneficios del uso intraoperatorio como analgésico de la ketamina a dosis subanestésica, parece interesante analizar su uso postoperatorio ante la existencia de estudios que, al igual que ocurre con el intraoperatorio, exhiben heterogeneidad y muestran resultados controvertidos.

VI.2. Discusión de los resultados del estudio B. Ensayo clínico aleatorizado

En relación con la importancia y motivación para realizar este estudio, partimos de la base de que en la literatura existen varios trabajos que han estudiado cómo poder controlar el dolor postoperatorio con diferentes fármacos^{133,227,246,247} por lo que nos planteamos si la ketamina junto con morfina en PCA podría ayudar a disminuir el dolor postoperatorio. Aunque, tal y como se ha referido en la introducción no son pocos los estudios que han intentando dar respuesta a esta pregunta, todavía hacen falta más trabajos y mayor progreso en este ámbito para poder establecer bien las aplicabilidad clínica de la ketamina en el DPO y los beneficios derivados para los pacientes.

Los resultados controvertidos publicados hasta el momento hacen interesante el abordaje de su estudio, motivo por el cual hemos considerado de interés plantear este estudio en pacientes postquirúrgicos del área de salud del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, donde que según nuestro conocimiento no existen datos al respecto, y que son el motivo de la presente tesis doctoral. Aunque existen algunos estudios en otras poblaciones similares, resulta interesante nuestra aportación a este campo en nuestra población.

Nuestro estudio muestra que la adición de dosis subanestésicas de ketamina junto con morfina en dispositivos PCA en el postoperatorio disminuye el consumo de morfina y provee un mayor alivio del dolor (Tabla 44). Además se demuestra que la ketamina también disminuye la incidencia de NVPO catalogadas como moderadas o severas (Tabla 51).

El protocolo anestésico se basó en una anestesia TIVA ya que existe cierta evidencia preclínica¹⁰⁵ y clínica¹⁰⁶ de que los agentes halogenados, el magnesio y el protóxido de nitrógeno inhiben el receptor NMDA, pudiendo constituir un factor de confusión. Por ello se suprimió del protocolo analgésico el empleo del metamizol magnésico, dado que posee propiedades antinociceptivas y cuyo uso frecuente en nuestro medio podría comportarse como un factor de confusión²⁴⁸. Por otro lado, se planteó un protocolo antiemético bien definido mediante la aplicación de la escala

APFEL¹¹⁷ desde el preoperatorio para estratificar por riesgo la variable NVPO de acuerdo a la práctica y guías clínicas (*ver apartado I.1.6.4.3*). Aunque se ha notificado que dosis de solo 4 mg de dexametasona resultan seguras y eficaces como antieméticos¹¹⁷, por consenso y protocolo de la unidad de columna de nuestro hospital se administraron 8 mg de dexametasona al inicio de la intervención para mejorar la calidad de la recuperación.

Se puede comprobar mediante el análisis estadístico que no existen diferencias significativas en cuanto a las características basales de la población diana para las variables recogidas en la tabla 27. Es decir, el procedimiento de aleatorización ha resultado exitoso y ha permitido distribuir las variables de confusión de manera homogénea entre los dos grupos.

Nuestro estudio, como el de *Michelet y cols.*²¹² se centra únicamente en el efecto de la ketamina en las primeras 72 horas postoperatorias, ya que existen algunos indicios por los que la ketamina requiere para su eficacia óptima una activación previa del receptor NMDA por un estímulo nociceptivo^{249,250}. Por otro lado, en el ensayo se estimó un tiempo de seguimiento de 72 horas para una mejor valoración de los datos ya que, aunque la vida media de la ketamina es de sólo 15-20 min, el efecto analgésico de la combinación de morfina y ketamina perdura hasta 72 horas, especialmente si se administra mediante PCA²⁵¹.

Existen resultados dispares sobre la utilidad de la ketamina administrada en dispositivos de PCA junto con morfina, ya que algunos estudios demuestran resultados positivos tras analgesia multimodal con ketamina para reducir el DPO y/o el consumo de opioides postoperatorios^{34-36,123,209,210,212-214,252}, pero otros ensayos (poco homogéneos) arrojan resultados menos claros en cirugía abdominal mayor^{216,217}, cirugía ortopédica^{211,216}, y cirugía ginecológica^{215,221} o tras embolización uterina²⁵³.

Parte de la disparidad de resultados se debe a la falta de homogeneidad entre los protocolos, y en concreto a la controversia existente sobre la relación óptima morfina-ketamina. Bell y cols.¹²³ en su revisión sistemática avalada por la Cochrane, concluyen que dosis mayores de 25-30mg/día de ketamina no aumentan el efecto ahorrador de mórfo de la ketamina. Por otro lado, en el estudio dosis-respuesta llevado a cabo por

DISCUSIÓN

Suzuki *y cols.*²⁵⁴ se expone que la combinación de pequeñas dosis de ketamina con morfina (50microg/kg) reduce los requerimientos de morfina, los efectos adversos derivados del uso de opioides y las valoraciones del dolor referidas por los sujetos de estudio. Además, dosis subanestésicas minimizarían los efectos adversos dosis-dependientes derivados del uso de ketamina, que como las alucinaciones o sueños vividos, aparecerían hasta en un 30% de los pacientes tras la administración de más de 0,5mg/kg/día²⁵⁵.

No existen estudios previos con TIVA ni en artrodesis instrumentada sobre la eficacia de la ketamina junto morfina en PCA IV en el postoperatorio de cirugía de columna. Pero, acorde con nuestros resultados, en algunos estudios permitió reducir las dosis otros opioides, como metadona²⁵⁶ y fentanilo²⁰⁴.

En nuestro trabajo, para analizar la variable principal, consumo acumulado de morfina (dosis, mg) a las 24, 48 y 72 horas postoperatorias, se realizaron dos tipos de análisis: “por protocolo” y por “intención de tratar”.

El análisis “por protocolo” (representado por el diagrama de cajas - Figura 19-) demostró que el consumo acumulado de morfina era significativamente menor en el grupo MK respecto al grupo MO ($P < 0.01$), en los tres tiempos considerados para datos originales y transformados por logaritmo (para homogeneizar las varianzas). Dentro de este análisis se aplica finalmente un modelo de regresión lineal mixto, tanto con datos originales como transformados por logaritmo, ajustando por las principales variables de confusión del estudio (cumplidor, duración previa del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo total, intolerancia previa a tramadol u opioides y riesgo de NVPO según escala APFEL) (Tablas 29-36). De las tablas se desprende un menor consumo de morfina en el grupo MK de índole estadísticamente muy significativa aún controlando por las variables de confusión.

En la misma línea, el análisis por “intención de tratar” también demostró que la adición de ketamina a la morfina en PCA producía una reducción significativa ($P < 0.01$) en el consumo acumulado de morfina a las 24, 48 y 72 h y esta diferencia se mantiene incluso cuando los datos faltantes se estiman por diferentes métodos (algunos

de ellos muy exigentes como por la media del otro grupo o por imputación múltiple) obteniendo una alta significación estadística (Tabla 44).

En nuestro trabajo, la ketamina administrada en dosis subanestésicas y en proporción 1:1 junto con morfina no sólo mostró un efecto ahorrador de morfina en el consumo total de dicho opioide postoperatorio sino que también se acompañó de un descenso significativo de la intensidad de dolor percibida (medida como EVA en reposo y movimiento). Dichos resultados sugieren que la ketamina, a dosis subanestésicas es un agente coadyuvante efectivo para su uso multimodal junto con morfina en regímenes de analgesia multimodal.

Diversos autores han planteado que la utilización de dosis subanestésicas de ketamina puede producir un efecto coadyuvante del efecto analgésico de la morfina. Ello se fundamenta en: (i) El mecanismo de acción de esta sustancia y la importancia que tiene el receptor NMDA en los fenómenos de sensibilización central que subyacen en el proceso nociceptivo, (ii) la evidencia científica disponible sobre los efectos analgésicos de ketamina asociada a morfina para reducir el dolor postoperatorio agudo^{35,123,143,211,212,214,217,252,257} y la reducción de la hiperalgesia inducida por opioides²⁶, y (iii) la escasa toxicidad que presentan las dosis subanestésicas de ketamina^{22,123}. Una posible explicación adicional a los resultados positivos de nuestro ensayo es la interacción de la ketamina con múltiples receptores y a su papel inmunomodulador de la respuesta proinflamatoria.

Además, el uso de ketamina permitió reducir la incidencia de náuseas y vómitos de intensidad moderada-severa en el postoperatorio inmediato.

La importancia de la variable náuseas y vómitos postoperatorios radica en que su aparición constituye una variable limitante de cualquier tratamiento analgésico postoperatorio. Las NVPO conllevan (*ver apartado I.1.5*) en última instancia a una disminución de la calidad asistencial percibida, del discomfort del paciente y a un aumento de los costes por proceso quirúrgico (prolongación de la estancia hospitalaria, aumento del gasto farmacéutico en antieméticos y de la carga de trabajo del personal de las plantas hospitalarias). De hecho, en nuestro trabajo la principal y única causa de abandono fueron las NVPO.

DISCUSIÓN

A pesar de las publicaciones de varias guías internacionales para el manejo de NVPO, el desarrollo de nuevos fármacos antieméticos y el mejor conocimiento de su etiopatogenia y fisiología, la prevalencia de NVPO no ha variado en los últimas décadas²⁵⁷. Las NVPO constituyen por tanto un problema común y real en la práctica clínica perioperatoria²⁵⁸. La incidencia de vómitos oscila sobre el 30%, la de náuseas llega hasta un 50%, mientras que en la población de alto riesgo se estima una incidencia de NVPO de hasta un 80%¹¹⁷. Tanto es así, que aunque el sistema PCA permite un mayor acercamiento a la optimización de la dosis mínima analgésica eficaz y por ende la disminución de los efectos adversos vinculados a la sobredosificación, existen reportadas incidencias del 30-50% de NVPO durante el tratamiento de PCA con sólo morfina²⁵⁷.

Sin embargo, clásicamente la ketamina ha sido reconocida como fármaco emético, lo cual se basaba en la inhibición de la recaptación de serotonina y en sus efectos dopaminérgicos (D2) centrales²⁵⁹ a dosis anestésicas. Quizás por ello existan conclusiones heterogéneas sobre el papel protector de la ketamina sobre las NVPO inducidas por opioides. Por una parte, según las revisiones de Laskowski¹²², Bell^{123,142} y recientemente la de Wang *y cols.*¹⁷⁵ la administración de ketamina perioperatoria a dosis subanestésicas conseguiría una reducción de las NVPO sin aumentar la incidencia de efectos psicotomiméticos. Resultados neutros o no significativos se infieren de las revisiones llevadas a cabo por Subramaniam y Elia *y cols.*^{217,143}. Por otra parte, se han encontrado resultados que afirman que la administración perioperatoria de ketamina (bolo único previo a la incisión quirúrgica) no tenía repercusión sobre la frecuencia de NVPO²⁶⁰. En el mismo sentido, existen autores que afirman que la ketamina junto a fentanilo (vía PCA IV) no reduce la incidencia de NVPO y además ejercía una influencia negativa sobre la severidad de dichas NVPO en pacientes de alto riesgo para este efecto secundario sometidos a cirugía de columna²⁰⁴. Recientemente se publicó que la administración de ketamina junto a fentanilo en PCA era capaz de reducir el consumo de dicho opioide durante las primeras 48h postoperatorias tras cirugía espinal lumbar en determinados pacientes con alto riesgo de NVPO²⁰⁴. Este estudio concluye que aunque el consumo de fentanilo se ve reducido en el grupo control, la ketamina en población de riesgo según escala APFEL no sólo no previene las NVPO si no que las empeora en cantidad y calidad.

A diferencia del estudio de Song y cols²⁰⁴, nuestros pacientes fueron sometidos a artrodesis de menos de 4 niveles vertebrales y se estratificaron en distintos niveles de riesgo para NVPO recibiendo como analgesia morfina administrada mediante dispositivos PCA durante las primeras 72h. Al finalizar el seguimiento se observa que la ketamina reduce la incidencia de NVPO moderadas o severas (Tabla 50 y 51). Estos hallazgos son importantes, ya que las NVPO se encuentran entre los síntomas más comunes y desagradables en la recuperación postquirúrgica²⁶¹. En nuestros pacientes el riesgo de NVPO se intentó controlar premedicando con los antieméticos protocolizados según la puntuación Apfel preoperatoria (*ver apartado III.2.4.2*). Además durante el proceso de aleatorización se distribuyó de forma homogénea la variable de riesgo NVPO entre ambos grupos (Tabla 27).

Encontramos en nuestros resultados una reducción en la incidencia de NVPO de magnitud moderadas o severas en el grupo MK estadísticamente significativa ($P < 0.05$), en concreto de una magnitud promedio del 33% (Tabla 51) a las 24h pero no a las 48 o 72h, probablemente porque los pacientes con náuseas intensas abandonan el estudio a las 24h, y el número restantes probablemente es demasiado pequeño para detectar diferencias significativas. La coherencia de nuestros resultados en cuanto a la variable NVPO se confirma al encontrar asociaciones significativas cuando se ajustaba (Tabla 50) por las variables Escala Apfel, Cumplidor y grupo. Además, a su vez, existe asociación significativa de dicha variable con satisfacción percibida, tanto para los pacientes afectados con NVPO (Tabla 73) como para la satisfacción global con la técnica analgésica.

El efecto beneficioso de la ketamina que hemos encontrado en nuestro estudio en relación a las NVPO podría deberse, no tanto a un efecto antiemético per se, sino a la reducción del consumo de morfínicos y a la ausencia de náuseas generadas por el propio procedimiento y/o la ansiedad anticipatoria¹²⁴. Además, es de destacar que según las guías europeas y de la sociedad española de anestesia se recomienda el uso de TIVA en pacientes de alto riesgo, por lo que surge la pregunta de si el uso de antieméticos en el estudio de Song y cols.²⁰⁴ pudo estar infradosificado o simplemente debiera de haberse usado una anestesia general tipo TIVA¹¹⁷.

DISCUSIÓN

Además, en este estudio se observa un aumento de la satisfacción en el grupo ketamina. Existen pocos estudios en la literatura que examinen la variable satisfacción tras el uso de ketamina en PCA. En los trabajos publicados por Chazan³⁶ y Mathews y cols.²¹⁴ en cirugía cardiorábrica mínimamente invasiva se observó un aumento de la satisfacción en el grupo ketamina. En nuestro estudio, en relación con la variable satisfacción global, cuando se ajusta por los predictores EVA en reposo, intolerancia al tramadol u opioides y NVPO, el efecto del grupo fue significativo ($P = 0.018$). Así, el grupo MK obtuvo una puntuación en esta variable 14.73 (2.6 - 26.84) veces superior, en promedio, que el grupo MO controlando por la variable intolerancia previa a tramadol u opioides. (Tabla 70).

Según el análisis no ajustado la variable secundaria que se asocia en mayor medida con la satisfacción global del paciente es la presencia de NVPO. En concreto existe una asociación negativa y significativa ($P=0,002$) entre la aparición NVPO y la satisfacción global (Tabla 83), siendo más relevante para aquellos con náuseas catalogadas como intensas. Esto iría en concordancia no sólo con la justificación de los abandonos sino también con la percepción de los pacientes de una mejor experiencia analgésica.

En la misma línea, la eficacia analgésica de la ketamina en nuestro estudio también se corrobora con algunos apartados del cuestionario final del paciente. (Anexo 4). Así, para la variable “el menor dolor experimentado desde la intervención” se encontró una asociación negativa y significativa ($P=0,05$) para el grupo MK. Del mismo modo, para la pregunta “frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso durante la operación” la asociación fue positiva y significativa en el grupo de morfina sólo (sin ketamina) ($P = 0,04$), en concreto, el grupo de morfina + ketamina puntuó en promedio 19,8 puntos menos que grupo morfina para la frecuencia de dolor intenso durante el postoperatorio. Con ello podemos concluir que los pacientes del grupo ketamina experimentaron un mejor control del dolor gracias a la administración de ketamina en PCA. Además, el cuestionario manifiesta que los pacientes del grupo MK sufrieron menos efectos adversos como NVPO (Tabla 73), picor (Tabla 77), mareos (Tabla 79), o somnolencia (Tabla 75), sin registrarse ningún efecto psicoticomimético.

Estos resultados positivos en cuanto a la satisfacción de la técnica PCA en el grupo MK también podrían deberse a efectos residuales de la ketamina como antidepresivo o incluso al hecho de que los pacientes para seguir el protocolo de estudio recibían más cuidados y visitas médicas de los habituales en la práctica clínica.

En relación a la variable intensidad del dolor, tras confirmar mediante un modelo bivariante la asociación significativa entre la variable resultado y las variables de confusión (grupo, tiempo, sexo, edad, duración del dolor previo y EVA previo a la intervención), se realizó un análisis de regresión multivariante ajustando por dichas variables. Con este último se confirma (Tabla 49) que el EVA en reposo se asocia de manera independiente con el grupo del tratamiento, siendo significativamente inferior ($P = 0.035$) en el grupo MK en relación con el grupo MO, en cualquiera de los tiempos considerados (24, 48, 72h post-intervención).

Tras un esquema de análisis similar, en la variable EVA en movimiento se estima un efecto de grupo aún más patente que el EVA en reposo. En concreto, a igualdad del resto de variables, la intensidad del dolor (EVA) en movimiento fue 1,27 puntos, en promedio, inferior en el grupo MK en relación al grupo MO a lo largo del estudio ($P=0,018$). Con dichos datos podemos afirmar que la disminución del EVA entre ambos grupos de intervención depende exclusivamente de la administración de ketamina, independientemente de las variables grupo, tiempo, sexo, edad, duración del dolor previo o el EVA previo a la intervención.

Otra variable que influye en los resultados es el sexo del paciente. En nuestro trabajo existe una asociación positiva para las variables EVA en movimiento y en reposo, aunque es sólo estadísticamente significativa ($P=0,03$) para el EVA en movimiento (Tabla 32). Se observa una asociación significativa del signo positivo del hecho de ser mujer para la variable “peor dolor experimentado desde la intervención”. El efecto clínico y experimental del género en cuanto al procesamiento del dolor sigue siendo objeto de debate. Podemos considerar según las últimas revisiones²⁶²⁻²⁶⁴ disponibles que las mujeres presentan una mayor prevalencia de dolor, de mayor intensidad, duración y en múltiples localizaciones que los hombres, aunque las causas y las probables variables psicosociales que las condicionan quedan aún por dilucidar. Según las revisiones disponibles y como ya postulaba Rosseland y cols.²⁶⁵ en cirugía

DISCUSIÓN

artroscópica, la variable género puede constituir un factor de confusión en ensayos clínicos sobre dolor. Es por ello que se incluyó la variable sexo en el análisis multivariante para confirmar el efecto de la variable grupo (Tabla 31 y 33).

Por otro lado, la percepción del dolor puede verse afectada con la edad, en especial en los ancianos. Las variaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas asociadas a la edad de los pacientes, junto con la pluripatología y sobre todo la polimedicación que los caracteriza los hace más propensos para el desarrollo de mayores efectos adversos²⁶⁶. En cambio, en nuestro estudio observamos una asociación negativa entre la edad del paciente y el EVA en reposo y movimiento, siendo significativamente estadística sólo para esta última. En concreto, en promedio el EVA disminuye 1 punto cada 10 años de edad (Tabla 47). Teniendo en cuenta que se excluyeron de nuestro trabajo aquellos pacientes con > 70 años y/o demencia podríamos descartar el deterioro cognitivo como explicación de estos hallazgos. Es probable que la influencia de la disminución del aclaramiento de la morfina o de la ketamina con la edad resulte en un efecto analgésico más duradero²⁶⁷. Aunque serían necesarios más estudios para comprobar dicha hipótesis, las conclusiones finales no afectan a la variable grupo al controlarse por este factor de confusión en el análisis multivariante.

En relación con el cuestionario de satisfacción del paciente, el análisis multivariante muestra que las variables del cuestionario “grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser” y “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama” se asocian de manera independiente y significativa con la presencia de NVPO o la necesidad de un mayor número de antieméticos durante el postoperatorio. Así, los pacientes que experimentaron NVPO también desarrollaron un grado de dolor considerable que les impedía o al menos interfería al respirar profundamente o toser, o hacer actividades una vez levantados. Estos datos se muestran coherentes con los resultados comentados previamente respecto a la variable EVA en movimiento ya que el grupo morfina tenía per se un peor control del DPO y una mayor frecuencia de NVPO. Una posible justificación haría referencia a la infradosificación analgésica de aquellos pacientes que desarrollaron NVPO ya que o abandonaban el estudio o al menos no usaban la bomba de PCA por miedo a desencadenar mayores efectos adversos.

Del mismo modo la tabla 31 muestra que variable duración del dolor previo a la intervención se asocia negativamente con la intensidad del dolor (EVA en reposo), mientras que la puntuación EVA se asocian de forma positiva. Al igual que ocurre con la relación entre el EVA previo y el EVA en reposo y movimiento en los distintos tiempos del estudio, existe una asociación del mismo signo y significativa entre el Pain Detect previo y el Pain detect al final del tiempo de seguimiento (Tabla 54) . Consideramos que estos datos simplemente obedecen a la coherencia y robustez de nuestros resultados. El descenso del Pain detect al final de la intervención muestra una asociación positiva independientemente del resto de variables (grupo, intolerancia a tramadol u opioides, NVPO y EVA en reposo). Es decir, el descenso del Dolor neuropático medido por esta escala es tanto mayor cuanto mayor sea la puntuación previa a la intervención, sin efecto de grupo. Probablemente este hecho obedezca a la eficacia de la intervención y técnica quirúrgica o a la subjetividad y realísticas expectativas de mejora de aquellos pacientes que están “peor”.

Añadir ketamina a las PCA de morfina no modifica sustancialmente el cuestionario Pain-Detect, no afectando por tanto en principio al componente neuropático del dolor postoperatoriamente. Sin embargo es importante considerar que: en primer lugar, en nuestro estudio puntuaciones de menos de 19 en el Pain-Detect no sugieren inequívocamente que el dolor tenga un componente neuropático¹⁹. En segundo lugar el proceso de dolor neuropático conlleva cambios plásticos en el sistema periférico y central²⁶⁸, y que observaciones de tan sólo 72h pueden ser insuficientes para detectar cambios significativos en el componente neuropático del dolor. Y tercero, hay siempre que valorar la posibilidad de una centralización del dolor²⁶⁹ en pacientes con dolor de larga duración en la columna, en los que el periodo de seguimiento postoperatorio también sería insuficiente.

Una de las debilidades de este estudio es que el reclutamiento de dicho ensayo clínico fue interrumpido prematuramente cuando 29 pacientes estaban reclutados en el grupo MO frente a sólo 24 en el grupo MK tras una consulta con el grupo de ensayos clínicos de nuestro hospital bajo el hospicio de la Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO). Como se comentó anteriormente, esta decisión fue tomada basándose en el hecho de que algunos pacientes mostraron una marcada intolerancia al tratamiento, consistente en la presencia de NVPO intensas que

DISCUSIÓN

les llevaban a rechazar el dispositivo PCA. Consecuentemente, llevamos a cabo un análisis de potencia condicional para la variable principal para determinar la posibilidad de que las diferencias existentes entre el grupo MO y MK se mantuviese si todos los pacientes esperados hubiesen sido reclutados, y con ello terminado el estudio²³⁶. Este análisis mostró que las medias y las desviaciones estándar para la variable resultado principal en los distintos tiempos de estudio fueron menores que las estimadas en el inicial estudio de tamaño muestral, lo que significa que el tamaño de muestra calculada inicialmente estaba sobrestimada. En segundo lugar, dicho análisis mostró que la probabilidad de encontrar un efecto entre grupos asumiendo el diseño original, el efecto estimado para los datos disponibles o bajo la hipótesis nula, fue siempre mayor a 0,999. O dicho con otras palabras, que las diferencias significativas encontradas entre ambos grupos en relación a la variable principal hubiesen sido encontradas si el número de pacientes originalmente estimado hubiesen terminado el estudio. Toda esta argumentación nos permite afirmar que la probabilidad de un resultado falso positivo es muy pequeña y por lo tanto, ello nos permitiría considerar que los resultados encontrados son consistentes y fiables.

Un hallazgo significativo en nuestro estudio es la alta tasa de abandono, a expensas fundamentalmente del grupo M0 (24%) en comparación con el grupo MK (4,5%). El análisis bivariante muestra que los pacientes en el grupo MK tienen 3,5 veces más posibilidades de ser cumplidor (es decir, de terminar el estudio) que aquellos que pertenecen al grupo MO (OR, 3.5; CI 95%, 0.65 – 18.76). Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al hecho del amplio intervalo de confianza existente como resultado del número limitado de pacientes incluidos. La causa principal y única de abandono de los pacientes fue la aparición de NVPO, efecto que se relacionaba con una baja satisfacción con la técnica analgésica (Tabla 60) y que, por otro lado, es frecuente en el período postoperatorio. De hecho, el análisis bivariante revela una asociación significativa entre la aparición de NVPO y el hecho de terminar el tratamiento (ser cumplidor). Nosotros, por lo tanto, usamos la variable cumplidor como covariante en nuestro análisis de regresión multivariante. Sospechamos que la probabilidad de abandono debido a la presencia de NVPO se relaciona directamente con el consumo de morfina. Es por ello que consideramos estos datos faltantes como data “*missing at random*” en los que la pérdida de datos es condicional a otra variable, en este caso al consumo de morfina. Esto es lo que se asume

en el “análisis por intención de tratar”, en el que se usan técnicas de imputación múltiple con un modelo mixto de regresión múltiple, mediante un modelo de ecuaciones encadenadas, para evaluar la influencia de dichos datos faltantes.

En conjunto, podemos resumir diciendo que, el uso de dosis subanestésicas de ketamina de manera coadyuvante a morfina intravenosa en dispositivos PCA en el período postoperatorio inmediato (72h postoperatorias) reduce significativamente el consumo de morfina, la intensidad de dolor (EVA en reposo y movimiento) y la intensidad y frecuencia de NVPO moderadas o intensas. Además, aumentan la satisfacción del paciente con el procedimiento. Por ello nuestros resultados muestran que la adición de ketamina a morfina en PCA iv en el postoperatorio de cirugía de columna debe ser considerado como una técnica segura y eficaz en el control del dolor postoperatorio. Consideramos que estos resultados pueden ayudar a los anestesistas y cirujanos a enfrentarse al difícil manejo terapéutico del DPO, mediante la implementación de protocolos como el que hemos aplicado en nuestro trabajo. De esta forma se podría aumentar la satisfacción de los pacientes, la calidad de vida de los mismos, así como reducir la morbilidad, el desarrollo de complicaciones postoperatorias o la estancia hospitalaria²⁷⁰.

DISCUSIÓN

VII. CONCLUSIONES.

VII.1. Conclusiones particulares

1. El metanálisis realizado muestra que la administración intraoperatoria de dosis subanestésicas de ketamina en cirugía menor y mayor, en la que se utiliza remifentanilo como anestésico de mantenimiento, disminuye significativamente las necesidades de consumo de morfina en el paciente durante las 24 h del postoperatorio inmediato.

2. Mediante este metanálisis también se demuestra que la administración intraoperatoria de ketamina disminuye significativamente la intensidad del dolor postoperatorio (medida con EVA) en cirugía menor y mayor a las 2h del procedimiento. En el grupo de cirugía menor este efecto se mantiene hasta las 12 y 24h. Además, dosis subanestésicas de ketamina alargan de forma significativa el tiempo hasta el primer rescate analgésico en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía mayor.

3. Además, dicho estudio muestra que el uso de dosis subanestésicas de ketamina es una práctica segura, puesto que la incidencia de efectos adversos fue semejante a la del grupo control.

4. El estudio clínico realizado muestra que la adición de dosis subanestésicas de ketamina a morfina (en proporción 1:1) en dispositivos de analgesia controlada por el paciente (PCA iv) tras cirugía mayor de columna produce una reducción significativa en el consumo acumulado de morfina y también en la intensidad del dolor, medido tanto en reposo como en movimiento, en las primeras 72 horas del postoperatorio de la artrodesis de columna.

5. El estudio clínico comparativo también permite apreciar una reducción significativa de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios de intensidad moderada e intensa en el grupo en el que se adiciona ketamina a morfina, en relación al grupo de morfina sola.

CONCLUSIONES

6. La aparición de náuseas y vómitos constituye un determinante de la calidad asistencial percibida, registrándose una tendencia a una mayor satisfacción global tras la administración postoperatoria de ketamina asociada a morfina.

VII.2. Conclusiones generales

1. Los resultados del metanálisis efectuado permiten afirmar que la administración **intraoperatoria** de dosis subanestésicas de ketamina (0.5 mg/kg iv en bolo o 5 µg/kg/min iv en perfusión continua) disminuye el consumo postoperatorio de morfina y la intensidad del dolor, tanto en cirugía menor como mayor, sin incrementar la incidencia de efectos adversos.

2. El estudio clínico realizado muestra que la administración **postoperatoria** de ketamina junto con morfina mediante dispositivos PCA-iv para el tratamiento del dolor agudo tras cirugía mayor de columna, reduce el consumo acumulado de morfina, la intensidad del dolor tanto en reposo como en movimiento, y la incidencia de náuseas y vómitos moderados/intenso en el periodo de 72 h tras la cirugía, asociándose a una mayor satisfacción del paciente durante su estancia hospitalaria.

3. Por lo tanto, se puede afirmar que la administración **perioperatoria** de dosis subanestésicas de ketamina, como tratamiento coadyuvante de morfina, es segura y reduce los efectos indeseables (náuseas y vómitos) de este fármaco, proporciona un alivio considerable del dolor postquirúrgico, y aumenta la satisfacción del paciente con el procedimiento.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118(4):934–44.
2. Pflug AE. Physiopathology and Control of Postoperative Pain. *Archives of surgery. American Medical Association*; 1977 ;112(6):773–81.
3. Beauregard L, Pomp A, Choinière M. Severity and impact of pain after day-surgery. *Can J Anaesth.*; 1998;45(4):304–11.
4. Clarke I. Management of postoperative pain. *The Lancet*. 1993;341:27.
5. Martínez FM. Prevalencia, tratamiento y factores determinantes del dolor postoperatorios en un servicio de cirugía general y de aparato digestivo. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2001;8:317–26.
6. De Castro M-V, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2000;7:465–76.
7. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131–57.
8. Lovich-Sapola J. Postoperative pain control. *Surg Clin N Am*. 2015;95:301–18.
9. Alcántara Montero A, González Curado A. New American Pain Society guideline on postoperative pain. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2016;:1–2.
10. Dirks J, Møiniche S, Hilsted K-L, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1591–6.
11. Shipton EA. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: Part 1 - Risk factors for the development of postoperative acute persistent pain. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.*; 2014;4(2-3):67–70.
12. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016;71 Suppl 1:64–71.
13. Pozek J-PJ, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The Acute to Chronic Pain Transition: Can Chronic Pain Be Prevented? *Med Clin North Am*. 2016;100(1):17–30.
14. Scott j. Graphic presentation of pain. *Pain*. 1976;2:175–84.
15. Cepeda SM, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr DB. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*. 2003;105(1):151–7.

BIBLIOGRAFÍA

16. Jensen M. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *The Journal of Pain*. 2003;4(7):407–14.
17. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1415–21.
18. Lázaro C. El cuestionario de dolor de McGill. *Dolor*. 2007;22:69–77.
19. De Andres J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, et al. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *The Clinical Journal of Pain*. 2012;28(3):243–53.
20. Lee SY, Kim T-H, Oh JK, Lee SJ, Park MS. Lumbar Stenosis: A Recent Update by Review of Literature. *Asian Spine J*. 2015;9(5):818–28.
21. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD010264.
22. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147–55.
23. Marks RM. Undertreatment of Medical Inpatients with Narcotic Analgesics. *Annals of internal medicine*. 1973 1;78(2):173–81.
24. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship Between Blood Meperidine Concentrations and Analgesic Response. *Anesthesiology*. 1980;53(6):460–6.
25. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6(6):CD003348.
26. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain.. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006 18;31(4):CD003348.
27. Palmer PP, Miller RD. Current and developing methods of patient-controlled analgesia. *Anesthesiology Clinics* .2010;28(4):587–99.
28. Grass JA. Patient-Controlled Analgesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2005 1;101(5S):S44–S61.
29. Chen WH, Liu K, Tan PH, Chia YY. Effects of postoperative background PCA morphine infusion on pain management and related side effects in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2011 1;23(2):124–9.
30. Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 Sep;12(3):219–21.
31. Miller RD. Miller. *Anesthesia Expert Consult*. Elsevier España; Ed. 2018.
32. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting.

- Anaesthesia. 1994;49 Suppl:30–3.
33. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 25;377(9784):2215–25.
 34. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996;43(3):212–5.
 35. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(4):401–6.
 36. Chazan S, Buda I, Neshet N, Paz J, Weinbroum AA. Low-dose ketamine via intravenous patient-controlled analgesia device after various transthoracic procedures improves analgesia and patient and family satisfaction. *Pain Manag Nurs*. 2010;11(3):169–76.
 37. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009;22(5):588–93.
 38. Choinière M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, et al. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1377–88.
 39. Teng Y-H, Hu JS, Tsai S-K, Liew C, Lui P-W. Efficacy and adverse effects of patient-controlled epidural or intravenous analgesia after major surgery. *Chang Gung Med J*. 2004;27(12):877–86.
 40. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia*. 1989;44(1):7–10.
 41. Ginsberg B, Gil KM, Muir M, Sullivan F, et al. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain*. 1995;62(1):95–100.
 42. Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Wu CL, et al. Research Gaps in Practice Guidelines for Acute Postoperative Pain Management in Adults: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Pain*.; 2016;17(2):158–66.
 43. McDonald J, Lambert DG. Opioid mechanisms and opioid drugs. 2011;12(1):31–5.
 44. Butour JL, Moisan C, Mazarguil H, of CMEJ, 1997. Recognition and activation of the opioid receptor-like ORL1 receptor by nociceptin, nociceptin analogs and opioids. *Eur J Pharmacol*. 1997;321(1):97–103.
 45. Chung S, Pohl S, Zeng J, Civelli O, Reinscheid RK. Endogenous orphanin FQ/nociceptin is involved in the development of morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(1):262–7.
 46. McDonald J, Lambert D. Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014 14;:1–6.
 47. Sanz J. Oxycodona. *Revista de la Sociedad Española del Dolor. Sociedad Española del Dolor*; 12(8):525–31

BIBLIOGRAFÍA

48. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007;153(6):891–9.
49. Rockett M, Wilson T. Acute pain management anew challenges. *Anaesthesia and Intensive Care*; 2013;14(11):477–9.
50. Malinovsky JM, Le Normand L, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Pinaud M, et al. The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(2):456–61.
51. Herrick IA, Ganapathy S, Komar W, Kirkby J, et al. Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia*. 1996;51(4):356–60.
52. Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1996;82(5):1043–8.
53. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001;18(6):346–57.
54. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES9–38.
55. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid Tolerance and Hyperalgesia. *Medical Clinics of North America*. 2007;91(2):199–211.
56. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409–17.
57. Laulin J-P, Maurette P, Corcuff J-B, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94(5):1263–9.
58. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *The Clinical Journal of Pain*. 2008;24(6):479–96.
59. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. 2009;12(3):679–84.
60. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
61. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci*. 1994;14(4):2301–12.
62. Mao J, Sung B, Ji R-R, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *Journal of Neuroscience*. 2002 1;22(17):7650–61.
63. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review.

- Anesthesiology. 2006;104(3):570–87.
64. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia—Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain*. 2007;9(1):21–34.
 65. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(1):67–70.
 66. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals*. 2005;14(4):194–205.
 67. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers*. 2005;80(2-3):319–24.
 68. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan TP, Porreca F. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain*. 2001;92(1-2):5–9.
 69. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995;62(3):259–74.
 70. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(14):7731–6.
 71. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev*. 2001;81(1):299–343.
 72. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;1:108–16.
 73. Coggeshall RE, Carlton SM. Evidence for an inflammation-induced change in the local glutamatergic regulation of postganglionic sympathetic efferents. *Pain*. 1999;83(2):163–8.
 74. Carlton SM. Peripheral excitatory amino acids. *Current Opinion in Pharmacology*. 2001;1(1):52–6.
 75. Vera-Portocarrero LP, Zhang E-T, et al. Spinal NK-1 receptor expressing neurons mediate opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance via activation of descending pathways. *Pain*. 2007;129(1):35–45.
 76. Pöyhiä R, Vainio A. Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *The Clinical Journal of Pain*. 2006;22(1):32–6.
 77. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al. Remifentanil directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1531–7.
 78. Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest*.; 1995;96(4):1698–705.
 79. Ibuki T, Dunbar SA, Yaksh TL. Effect of transient naloxone antagonism on

BIBLIOGRAFÍA

- tolerance development in rats receiving continuous spinal morphine infusion. *Pain*. 1997;70(2-3):125–32.
80. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):465–72.
81. Célèrier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Research*. 1999 Nov 13;847(1):18–25
82. Li X, Angst MS, Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001 Jan 31;86(1-2):56–62.
83. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999;46(9):872–7.
84. Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, et al. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78(3):311–3.
85. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, et al. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;87(6):866–9.
86. Lee LHY, Irwin MG, Lui S-K. Intraoperative remifentanil infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2005;102(2):398–402.
87. Hansen EG, Duedahl TH, Romsing J, Hilsted KL, DAHL JB. Intra-operative remifentanil might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005;49(10):1464–70.
88. Kim S-H, Lee MH, Seo H, Lee I-G, Hong J-Y, Hwang J-H. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}(-1)\cdot\text{min}(-1)$ remifentanil induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013;118(2):337–43.
89. Richebé P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W, et al. Target-Controlled Dosing of Remifentanil During Cardiac Surgery Reduces Postoperative Hyperalgesia. *YJCAN*. Elsevier Inc; 2011 Dec 1;25(6):917–25.
90. Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanil in patients without significant surgical site pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2007;23(7):605–11.
91. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;105(5):661–7.
92. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*. 2003;106(1-2):49–57.
93. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesthesia &*

- Analgesia. 2003;97(3):810–5.
94. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(3):726–32.
 95. Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *The Journal of Pain*. Elsevier; 2003;4(9):511–9.
 96. Petersen KL, Jones B, Segredo V, Dahl JB, Rowbotham MC. Effect of remifentanil on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat-capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesthesiology* . 2001;94(1):15–20.
 97. Rivosecchi RM, Rice MJ, Smithburger PL, Buckley MS, Coons JC, Kane-Gill SL. An evidence based systematic review of remifentanil associated opioid-induced hyperalgesia. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(5):587–603.
 98. Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, , et al. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology*. 2010;113(2):421–8.
 99. Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(1):264–9.
 100. Singler B, Tr ster A, Manering N, Sch ttler JR, Koppert W. Modulation of Remifentanil-Induced Postinfusion Hyperalgesia by Propofol. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(6):1397–403.
 101. Wang Q-Y, Cao J-L, Zeng Y-M, Dai T-J. GABAA receptor partially mediated propofol-induced hyperalgesia at supraspinal level and analgesia at spinal cord level in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(12):1619–25.
 102. Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6-diisopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol*. 1995;116(2):1761–8.
 103. Kingston S, Mao L, Yang L, Arora A, Fibuch EE, Wang JQ. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons. *Anesthesiology*. 2006;104(4):763–9.
 104. Grasshoff C, Gillessen T. Effects of propofol on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. *European Journal of Anaesthesiology*. 2005;22(6):467–70.
 105. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(5):1182–91.
 106. Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Bugeo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanil-propofol anaesthesia in humans. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(6):959–65.
 107. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*.

BIBLIOGRAFÍA

- 2014;112(6):991–1004.
108. Cabañero D, Campillo A, Célérier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanil in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009;111(6):1334–45.
 109. Martinez V, Fletcher D. Prevention of opioid-induced hyperalgesia in surgical patients: does it really matter? *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(3):302–4.
 110. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(6):1730–9.
 111. Ganne O, Abisseror M, Menault P, Malhière S, Chambost V, Charpiat B, et al. Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanil-based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2005;22(6):426–30.
 112. Hang L-H, Shao D-H, Gu Y-P. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanil-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13195.
 113. Hong BH, Lee WY, Kim YH, Yoon SH, Lee WH. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2011;61(3):238–43.
 114. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1124–32.
 115. Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, Borazan H, Otelcioglu S. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanil induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Int J Med Sci*. 2012;9(5):327–33.
 116. Sahin A, Canbay O, Cuhadar A, Celebi N, Aypar U. Bolus ketamine does not decrease hyperalgesia after remifentanil infusion. *The Pain Clinic*. 2004;16(4):407–11.
 117. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;1(18): 85–113.
 118. Skolnik A, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2014;27(6):605–9.
 119. Lichtor JL. Nausea and vomiting after surgery: it is not just postoperative. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2012;25(6):673–9.
 120. Jokinen J, Smith AF, Roewer N, Eberhart LHJ, Kranke P. Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology Clinics*. 2012;30(3):481–93.
 121. White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1101–5.
 122. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous

- ketamine for postoperative analgesia. *J Can Anesth*. 2011;58(10):911–23.
123. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 124. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2013;13(1):28–32.
 125. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(6):1856–61.
 126. Sáez VP. [Review: effect of preventive analgesia on postoperative pain]. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2012;59(1):43–50.
 127. 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.
 128. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):85S–93S.
 129. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(5):1242–53.
 130. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology*. 2002;96(3):725–41.
 131. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13–27.
 132. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(3):757–73.
 133. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005;49(5):601–13.
 134. Inanoglu K, Gorur S, Akkurt CO, Guven OE, Kararmaz A. The analgesic efficacy of preoperative versus postoperative lornoxicam in varicocele repair. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2007;19(8):587–90.
 135. Karaman Y, Kebapci E, Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg*. 2008;6(3):193–6.
 136. Lin J, Zhang L, Yang H. Perioperative administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(2):207–213.e2.

BIBLIOGRAFÍA

137. Sun T, Sacan O, White PF, Coleman J, Rohrich RJ, Kenkel JM. Perioperative versus postoperative celecoxib on patient outcomes after major plastic surgery procedures. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(3):950–8.
138. Riest G, Peters J, Weiss M, Dreyer S, Klassen PD, Stegen B, et al. Preventive effects of perioperative parecoxib on post-discectomy pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(2):256–62.
139. Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Zhao D, Li J. Preemptive analgesia effects of Ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Acta Cir Bras*. 2014;29(12):819–25.
140. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain*. 1999;83(1):101–3.
141. Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Pre-incisional analgesia with intravenous or subcutaneous infiltration of ketamine reduces postoperative pain in patients after open cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med.*; 2011;12(9):1418–26.
142. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. a qualitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;26(3):867–75.
143. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1-2):61–70.
144. Persec J, Buković D, Majerić-Kogler V, Sakić K, Persec Z, Kasum M. Analysis of preincisional and postincisional treatment with alpha2-adrenoreceptor agonist clonidine regarding analgesic consumption and hemodynamic stability in surgical patients. *Coll Antropol*. 2007;31(4):1065–70.
145. Hurley RW, Adams MCB, Benzon HT. Neuropathic pain: treatment guidelines and updates. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2013;26(5):580–7.
146. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(6):1545
147. Dorandeu F. Happy 50th Anniversary Ketamine. *CNS Neurosci Ther*. 2013 22;19(6):369–9.
148. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia & Analgesia*. 1966;45(1):29–40.
149. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):396–402.
150. Pai A, Heining M. Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2007 1;7(2):59–63.
151. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*. 1980;52(3):231–9.
152. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci* .2013;19(6):370–80.

153. 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.
154. Wilcok A, Tuycross R. Ketamine. *Therapeutic Reviews. Journal of Pain and Symptom Management*. 2011;41(3):640–9.
155. Yamakura T, Mori H, Masaki H. Different sensitivities of NMDA receptor channel subtypes to non-competitive antagonist. *Neuroreport*. 1993;4(6):687–90.
156. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology*. 1997;86(4):903–17.
157. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11(2):81–6.
158. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;87(5):1186–93.
159. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and Peripheral Inflammation. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):403–10.
160. Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS Spectr*. 2013;18(4):171–4.
161. Sawynok J. Topical and Peripheral Ketamine as an Analgesic. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;119(1):170–8.
162. Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*. 1999;90(1):174–82.
163. Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, Nieuwenhuijs D, Matthes HW, Kieffer BL, et al. The involvement of the mu-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(6):1495–500s
164. Crisp T, Perrotti JM, Smith DL, Stafinsky JL. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *European journal of pharmacology* 1991;194(2-3):167–72..
165. Pacheco DDF, Romero TRL, Duarte IDG. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ - and δ -opioid receptors. *Brain Research*. 2014 8;1562:69–75.
166. Gupta A, Devi LA, Gomes I. Potentiation of μ -opioid receptor-mediated signaling by ketamine. *Journal of Neurochemistry*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;119(2):294–302.
167. Nishimura M, Sato K. Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. *Neurosci Lett*. 1999;274(2):131–4.
168. Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2014;156:24–35.
169. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists

BIBLIOGRAFÍA

- for the treatment of postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):85–98.
170. Wang Y, He H, Li D, Zhu W, Duan K, Le Y, et al. The role of the TLR4 signaling pathway in cognitive deficits following surgery in aged rats. *Mol Med Rep*. 2013;7(4):1137–42.
171. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. 2012;115(4):934–43.
172. Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, Zhang X, Koyano K, Yokoyama T, et al. Microglial Ca²⁺-Activated K⁺ Channels Are Possible Molecular Targets for the Analgesic Effects of S-Ketamine on Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*. 2011 30;31(48):17370–82.
173. Kwok RFK, Lim J, Chan MTV, Gin T, Chiu WKY. Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia After Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;:1044–9.
174. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS Neurosci Ther*. 2013 22;19(6):381–9.
175. 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 Anesth/J Can Anesth*. 2016;63(3):311–25.
176. 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.
177. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *BioMed Research International*. Hindawi; 2015;2015(3):749837–10.
178. Mcnicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; 2014;58(10):1199–213.
179. Shipton EA. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: Part 2 - Limiting the transition. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014;4(2-3):71–5.
180. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*. 1995;61(2):215–20.
181. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. a qualitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;26(3):867–75..
182. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *European Journal of Pain*. 2011;15(9):942–9.

183. Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(4):498–506.
184. Garg R, Bhatnagar S, Joshi S, Mishra S. Evidence based practice of chronic pain. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(3):155.
185. Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician*. 2007;10(3):493–500.
186. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289–305.
187. Viscomi CM, Friend A, Parker C, Murphy T, Yarnell M. Ketamine as an adjuvant in lidocaine intravenous regional anesthesia: a randomized, double-blind, systemic control trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2009;34(2):130–3.
188. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.
189. 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 1;14(10):1505–17.
190. Rot MAH, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *BPS.*; 2012;72(7):537–47.
191. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Guevara S, Machado-Vieira R, Richards EM, et al. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e417–23.
192. Zarate CA Jr., Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):939–46.
193. Wei YB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341–8.
194. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283(5398):70–4.
195. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357–67.
196. Yan J, Huang Y, Lu Y, Chen J, Jiang H. Repeated administration of ketamine can induce hippocampal neurodegeneration and long-term cognitive impairment via the ROS/HIF-1 α pathway in developing rats. *Cell Physiol Biochem*. Karger Publishers; 2014;33(6):1715–32.
197. Wang J, Zhou M, Wang X, Yang X, Wang M, Zhang C, et al. Impact of ketamine on learning and memory function, neuronal apoptosis and its potential association with miR-214 and PTEN in adolescent rats. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99855.

BIBLIOGRAFÍA

198. Bai X, Yan Y, Canfield S, Muravyeva MY, Kikuchi C, Zaja I, et al. Ketamine Enhances Human Neural Stem Cell Proliferation and Induces Neuronal Apoptosis via Reactive Oxygen Species–Mediated Mitochondrial Pathway. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(4):869–80.
199. Braun S, Gaza N, Werdehausen R, Hermanns H, Bauer I, Durieux ME, et al. Ketamine induces apoptosis via the mitochondrial pathway in human lymphocytes and neuronal cells. *British Journal of Anaesthesia*. 2010 17;105(3):347–54.
200. Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ, Bauer MCR, Drewes AM, Dahan A, et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2011;152(9):2173–8.
201. Kalkan Y, Tomak Y, Altuner D, Tumkaya L, Bostan H, Yilmaz A, et al. Hepatic effects of ketamine administration for 2 weeks in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(1):32–40.
202. Hansen RN, Pham AT, Böing EA, Lovelace B, Wan GJ, Miller TE. Comparative analysis of length of stay, hospitalization costs, opioid use, and discharge status among spine surgery patients with postoperative pain management including intravenous versus oral acetaminophen. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(5):943–8.
203. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1123–33.
204. Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111(4):630–5.
205. Liu Y, Zheng Y, Gu X, Ma Z. The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanyl-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: a meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(6):653–67.
206. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(4):311–24.
207. Chan VW, Chung F, McQuestion M, Gomez M. Impact of patient-controlled analgesia on required nursing time and duration of postoperative recovery. *Reg Anesth*. 1995;20(6):506–14.
208. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother*.. 2006 Aug;60(7):341–8.
209. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(3):393–6.
210. Unlüğenç H, Ozalevli M, Güler T, Işık G. Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *European Journal of Anaesthesiology*. 2003;20(5):416–21.
211. Svetlic G, Farzanegan F, Zmoos P, Zmoos S, Eichenberger U, Curatolo M. Is the

- combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia? *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(1):287–93.
212. Michelet P, Guervilly C, Helaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2007 Sep;99(3):396–403.
213. Neshar N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest*. 2009 Jul;136(1):245–52.
214. Mathews TJ, Churchhouse AMD, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(2):194–9.
215. Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2001;29(3):246–51.
216. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Jul;93(1):116–20.
217. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia & Analgesia*.. 2004 Aug;99(2):482–95.
218. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713–21.
219. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clin Trials*. 1999;20(5):448–52.
220. 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.
221. Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, Dupuis M, Mottet P, Marchetti F, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008;25(2):97–105.
222. Guignard B, Coste C, Costes HLN, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing Desflurane-Remifentanil Anesthesia with Small-Dose Ketamine Reduces Perioperative Opioid Analgesic Requirements. *Anesthesia & Analgesia*. *Anesthesia & Analgesia*; 2002;95(1):103–8.
223. Hadi BA, Daas R, Zelkó R. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention in microdiscectomy surgery - Low dose intravenous ketamine as an

BIBLIOGRAFÍA

- adjunct to standard therapy. *Saudi Pharm J.* 2013;21(2):169–75.
224. Hadi BA, Ramadani RA, Daas R, Naylor I, Zelkó R. Remifentanil in combination with ketamine versus remifentanil in spinal fusion surgery – a double blind study. *CP.* 2010;48(08):542–8.
225. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesthesia & Analgesia.* 2002;94(4):981–6.
226. Leal PC, Salomão R, Brunialti MKC, Sakata RK. Evaluation of the effect of ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia: a double-blind, randomized study. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2015 Jun;27(4):331–7.
227. Lee MH, Chung MH, Han CS, Lee JH, Choi YR, Choi EM, et al. Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine infusion on acute postoperative pain after remifentanil-based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2014;66(3):222–9.
228. Van Elstraete AC, Lebrun T, Sandefo I, Polin B. Ketamine does not decrease postoperative pain after remifentanil-based anaesthesia for tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* Munksgaard International Publishers; 2004;48(6):756–60.
229. Gordt K, Gerhardy T, Najafi B, Schwenk M. Effects of Wearable Sensor-Based Balance and Gait Training on Balance, Gait, and Functional Performance in Healthy and Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gerontology.* 2018;64(1):74–89.
230. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *The Lancet.* 1998;352(9128):609–13.
231. Kang J, Chang JY, Sun X, Men Y, Zeng H, Hui Z. Role of Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma: A meta-analysis of 2165 Patients. *J Cancer.* 2018;9(3):584–93.
232. Choi E, Lee H, Park HS, Lee GY, Kim YJ, Baik H-J. Effect of intraoperative infusion of ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(5):476–80.
233. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70(10):727–34–734–8.
234. Yu C, Luo Y-L, Xiao S-S, Li Y, Zhang Q. [Comparison of the suppressive effects of tramadol and low-dose ketamine on the patients with postoperative hyperalgesia after remifentanil-based anaesthesia]. 2005;23(5):404–6.
235. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, et al. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2014;121(4):825–34.
236. Proschan MA, Lan KKG, Wittes JT. *Statistical Monitoring of Clinical Trials.* Vol1.

- 5th ed. Springer Science & Business Media; 2006..
237. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011 20;30(4):377–99.
 238. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016 ;338:160–82.
 239. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol*. 2014;5(76):108.
 240. Schmid RL, Sandler AN, Pain JK, 1999. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. 1999;82(2):111–25.
 241. Van Elstraete AC. Are Preemptive Analgesic Effects of Ketamine Linked to Inadequate Perioperative Analgesia? *Anesthesia & Analgesia*. 2004;99(5):1576–Auth.
 242. Pendi A, Field R, Farhan S-D, Eichler M, Bederman SS. Perioperative Ketamine for Analgesia in Spine Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Spine*. 2018 ;43(5):E299–E307.
 243. Michelet D, Hilly J, Skhiri A, Abdat R, Diallo T, Brasher C, et al. Opioid-Sparing Effect of Ketamine in Children: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Published Studies. *Paediatr Drugs*. 2016;18(6):421–33.
 244. Dallimore D, Anderson Bj, Short Tg, Herd Dw. Ketamine anesthesia in children--exploring infusion regimens. *Paediatr Anaesth*.2008;18(8):708–14.
 245. Lee HJ, Yeomans DC. Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings. *Korean J Anesthesiol*. 2014;67(5):299–304.
 246. Liu Y, Ni Y, Zhang W, Sun Y-E, Ma Z, Gu X. N-acetyl-cysteine attenuates remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via inhibiting matrix metalloproteinase-9 in dorsal root ganglia. *Oncotarget. Impact Journals*; 2017 7;8(10):16988–7001.
 247. Jackson G, Cox M. Peripheral regional techniques for acute pain treatment. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2011;12(1):21–3.
 248. Brito BE, Vazquez E, Taylor P, Alvarado Y, Vanegas H, Millan A, et al. Antinociceptive effect of systemically administered dipyron (metamizol), magnesium chloride or both in a murine model of cancer. *European Journal of Pain*. 2017;21(3):541–51.
 249. Arendt-Nielsen L, Mansikka H, Staahl C, Rees H, Tan K, Smart TS, et al. A Translational Study of the Effects of Ketamine and Pregabalin on Temporal Summation of Experimental Pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2011;36(6):585–91.
 250. Ghorpade A, Advokat C. Evidence of a role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the facilitation of tail withdrawal after spinal transection. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994 May;48(1):175–81.

BIBLIOGRAFÍA

251. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion J-P, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(3):843–7.
252. Akhavanakbari G, Mohamadian A, Entezariasl M. Evaluation the effects of adding ketamine to morphine in intravenous patient-controlled analgesia after orthopedic surgery. *Perspect Clin Res*. 2014;5(2):85–7.
253. Jensen LI, Handberg G, Helbo-Hansen Hs, Skaarup I, Lohse T, Munk T, Et al. No morphine sparing effect of ketamine added to morphine for patient-controlled intravenous analgesia after uterine artery embolization. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(4):479–86.
254. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(1):98–103.
255. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(5):301–7.
256. Pacreu S, Fernández Candil J, Moltó L, Carazo J, Fernández Galinski S. The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012;56(10):1250–6.
257. Vives Santacana M, Jimeno García JP, Romano García J, Dufur Mendivil M. Comentarios al artículo “Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides.” *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2011;58(1):64–5.
258. 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.
259. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag*. 2013;9(5):379–88.
260. Lonjaret L, Bataille B, Gris C, Fourcade O, Minville V. Ketamine and postoperative nausea and vomiting: role of the morphine-sparing effect. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2012;24(7):601–2.
261. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(3):652–8.
262. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10years of research on sex/gender and experimental pain perception. *Pain*. 2012;153(3):602–18.
263. Doehring A, Küsener N, Flühr K, Neddermeyer TJ, Schneider G, Lötsch J. Effect sizes in experimental pain produced by gender, genetic variants and sensitization procedures. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17724.
264. Mogil JS, Bailey AL. Sex and gender differences in pain and analgesia. *Prog Brain Res*. 2010;186:141–57.

265. Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain*. 2004;112(3):248–53.
266. Prostran M, Vujović KS, Vučković S, Medić B, Srebro D, Divac N, et al. Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:144.
267. Li Y, Jackson KA, Slon B, Hardy JR, Franco M, William L, et al. CYP2B6*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):276–84.
268. West SJ, Bannister K, Dickenson AH, Bennett DL. Circuitry and plasticity of the dorsal horn--toward a better understanding of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2015;300:254–75.
269. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
270. Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med*. 2015;76(10):570–5.
271. Murdoch CJ, Crooks BA, Miller CD. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 2002;57(5):484–8.
272. Hercoc T. The addition of ketamine to patient controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain*. 1999;2:68–72.
273. Neshar N, Serovian I, Marouani N, Chazan S, Weinbroum A. Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects. *Pharmacological Research*. 2008;58(1):38–44.
274. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, Maruoani N, Chazan S, Nirkin A, et al. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *European Journal of Cancer*. 2008;44(7):954–62.

BIBLIOGRAFÍA

IX. ANEXOS

IX.1. ANEXO 1.

COMPARATIVA: ESTUDIOS CON PCA DE MORFINA Y KETAMINA (MK)										
Nombre	Estudio	Cantidad del estudio	n	Cirugía	Anestesia	Analgésia intraoperatoria	PCA M:K	Resultados	mg/h de ketamina	Otros
Burstal, 2001 ⁽²¹⁵⁾	ECA	5	70	Histerectomía abdominal	Isoflurane	Morfina 0,2mg/kg	1:2	NS		NS alodinia. efectos adversos grupo ketamina
Reeves 2001 ⁽²¹⁶⁾	ECA	5	71	Cirugía Mayor Abdominal	Iso-sevoflurane+nitroso	Morfina y fenta no protocolizado.	1:1	NS	3,2mg/h	Aumento del RR "vivid dreaming" en grupo ketamina
Murdoch 2002 ⁽²⁷¹⁾	ECA		42	Histerectomía Abdominal	Isoflurane+nitroso	Morfina 10mg/m ²	1:0,75	NS	3,2mg/h	droperidol como antiemético
Subramanian 2004 ⁽²¹⁷⁾										
Elia 2005 ⁽¹⁴³⁾										
De los 37 trabajos analizados, sólo 6 se corresponden a PCA de morfina/ketamina; Sólo 2 de los 6 reflejan resultados positivos. (Reeves, Herock, Murdoch, Burstal, Uhltagenc, Javery).										
De los 53 trabajos analizados, sólo 5 se realizaban bajo analgesia PCA morfina/ketamina. Resultados no concluyentes.										
Sveticic 2008 ⁽²¹¹⁾	ECA		352	Cirugía ortopédica	Isoflurane o propofol + nitroso	Fentanilo a demanda+ bloqueo nervioso+intradural. Todos Paracetamol	1:1	NS	1,8h mg/h	
Hercock 1999 ⁽²⁷²⁾	ECA	4	50	Histerectomía abdominal	Isoflurane o propofol + nitroso	Morfina 5mg y fentanilo máximo de 5microg/kg.	1:1	NS		Recibe bolo ketamina 0,3mg/kg en la inducción, Tb droperidol
Jenssen, 200 ²⁵³	ECA		56	Embolización uterina	Sedación.	Diclofenaco y paracetamol.	1:1	NS		1 paciente alucinaciones auditivas
Javery, 1990 ⁽³⁴⁾	Prospectivo doble ciego.	3	42	Microdiscectomía	Isoflurane	Fentanilo <2micr/kg	1:1	↓Dolor ↓ Consumo morfícos ↓ Efectos adversos	1,2mg/h	PCA pura: 1ml; t cierre 6 min
Adriaenssen 1999 ⁽²⁰⁹⁾	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado	4		Laparotomía abdominal	Isoflurane+nitroso	Fentanilo a demanda.	en p.c TCI 100 ng/ml	↓Dolor ↓ Consumo morfícos	1mg/h	PCA pura morfina. Tcierre de 8 min.

<i>Untugenc</i> ⁽²¹⁰⁾	Doble ciego, aleatorizado		90	Cirugía mayor abdominal	Sevoflurane + nitroso	No aparece	0.4:1	↓Dolor ↓Consumo de mórficos (<0.05)	Tercer grupo con magnesio 30mg/ml. Incidencia de NVPO menor en el grupo ketamina
<i>Michelet, 2007</i> ⁽²¹²⁾	ECA y doble ciego		50	Cirugía torácica	Sevoflurane	Sufentaíl (0.3microg/kg). Todos los pacientes paracetamol i.v. 1g/6h	1:1	↓Consumo mórficos	↓ Desaturación nocturna y mejora FVC y FEV1.
<i>Nesher 2008</i> ⁽²¹³⁾	ECA doble ciego		58	cirugía cadiotorácica	isoflurane	Fentanilo demanda.	1:5	↓Dolor, ↓Consumo mórficos	. Rescate 75mg diclofenaco en el postoperatorio
<i>Nesher 2009</i> ⁽²¹³⁾	ECA doble ciego		41	Cirugía torácica	Isoflurane	Fentanilo 5-15 microg/kg.		↓Dolor, ↓Consumo mórficos	↓efectos secundarios
<i>Akhanakbari, 2014</i> ⁽²⁵²⁾	ECA		60	Cirugía ortopédica	No aparece	No aparece	0.2:1	↓Dolor ↓Consumo mórficos (<0.05)	
<i>Carstensen 2010</i> ⁽³⁵⁾	Revisión sistemática de ECA								
<i>Bell, 2006</i> ⁽¹²³⁾	Metanálisis de ECA								
<i>Chazan, 2010</i> ⁽³⁶⁾	ECA doble ciego		46	Procedimientos mínimamente invasivos cardiotorácicos.	Isoflurane+nitroso	Fentanilo	1:5	↓Dolor ↓Consumo mórficos	Aumento satisfacción paciente y familiares
<i>Mathews 2012</i> ⁽²¹⁴⁾	ECA doble ciego		41	Toractomía mínimamente invasiva				↓Dolor ↓Consumo mórficos	Aumento satisfacción; ↓efectos secundarios
<i>Kollender 2008</i> ⁽⁷⁴⁾	ECA doble ciego	5	57	Cirugía oncológica ortopédica	Sevoflurane+nitroso	No aparece	1:5	↓Dolor ↓Consumo mórficos	↓efectos secundarios

IX.2. ANEXO 2: COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA (07/06/2013)

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERIA DE SALUD

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ
COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE
ANDALUCÍA**

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado en Andalucía a propuesta del promotor ENRIQUE VAZQUEZ ALONSO. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES, para realizar el Ensayo Clínico con código de protocolo del promotor KETAUDO y numero de EudraCT 2013-001547-31 titulado:

ENSAYO CLÍNICO, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ANALGESIA AUTOADMINISTRADA CON BOMBA PCA-IV DE MORFINA VS MORFINA+KETAMINA EN EL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO TRAS CIRUGÍA DE COLUMNA

- Versión y fecha del protocolo: V1 -27/02/2013
- HIP/CI: V1 -27/02/2013

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, actuando como comité de referencia, y habiendo tenido en cuenta las aportaciones de los CEICs implicados, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Centro	Investigador	CEIC
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DE LAS	ENRIQUE VAZQUEZ ALONSO	CEI de Granada



JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERIA DE SALUD

**ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ
COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE
ANDALUCÍA**

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el veintinueve de mayo de dos mil trece (Acta 05/13), y a propuesta del promotor ENRIQUE VAZQUEZ ALONSO. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES, para realizar el Ensayo Clínico con código de protocolo del promotor KETAUDO y numero de EudraCT 2013-001547-31 titulado:

ENSAYO CLÍNICO, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ANALGESIA AUTOADMINISTRADA CON BOMBA PCA-IV DE MORFINA VS MORFINA+KETAMINA EN EL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO TRAS CIRUGÍA DE COLUMNA

- Versión y fecha del protocolo: V1 -27/02/2013

- HIP/CI: V1 -27/02/2013

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Nombre	Cargo	Puesto de trabajo	Provincia
Sra. D ^a Celia Castillo	Vocal	Lcda. en Derecho	ALMERIA
Sr. D. José María Villagrán	Vocal	Psiquiatría	CADIZ
Francisco Miguel Bombillar	Vocal	Lcdo. en Derecho	GRANADA
Sr. D. Fernando Antúnez	Vicepresidente	Lcdo. en Medicina y Derecho	GRANADA
Sr. D. Pedro Sánchez	Vocal	Oncología Médica	JAEN
Sra. D ^a Carmen Suarez	Vocal	Farmacéutica	MALAGA
Sra. D ^a Isabel García	Vocal	Oncología Radioterápica	MALAGA
Sra. D ^a Miriam Celdrán	Vocal	Diplomada Universitaria en Enfermería	MALAGA
Sra. D ^a Encarnación Blanco	Vocal	Farmacóloga Clínica	MALAGA
Sr. D. Jaime Torrelló	Vocal	Farmacología Clínica	SEVILLA
Sra. D ^a Macarena Anchóriz	Vocal	Pediatría	SEVILLA
Sr D. Jesús Gómez	Vocal	Medicina Interna	SEVILLA
Sra. D ^a Maria Victoria Casas	Vocal	Lcda. en Derecho	SEVILLA
Sr. D. Demetrio Mariano Aguayo	Presidente	Medicina Interna	SEVILLA



IX.3. ANEXO 3: CONSENTIMIENTO POR ESCRITO Y SEGURO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (HIP)

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

TÍTULO	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la analgesia multimodal con ketamina (morfina + ketamina, PCA-IV) en la cirugía de raquis
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	KETAUDO
Nº EUDRA CT	2013-001547-31
VERSIÓN Y FECHA	V1 -27/02/2013
PROMOTOR e IP	Enrique Vázquez Alonso

1. INTRODUCCIÓN

Le pedimos que participe en estudio donde sus datos serán analizados para evaluar la eficacia analgésica de la morfina, un fármaco analgésico de uso habitual en anestesia de la cirugía lumbar, en comparación con morfina más otro fármaco de uso también habitual que es la ketamina. Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que lea con detenimiento esta hoja donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información a su médico.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Se le propone participar en este estudio, porque Ud. va a ser sometido a una intervención de columna tras la cual puede sufrir un tipo de dolor agudo postoperatorio que conduce a un estado de sensibilidad dolorosa (hiperalgesia). Como primera elección, para su tipo de dolor, se usa habitualmente la **morfina** autoadministrada por el paciente. La morfina es un medicamento analgésico, es decir, sirve para disminuir el dolor. Se sabe que la **ketamina** combinada con la morfina producen en ella un efecto coadyuvante, es decir, la ketamina junto con la morfina harían que el paciente tuviera menos dolor a menor dosis de morfina y que el paciente necesite administrarse dicha medicación en menos ocasiones. Como consecuencia el paciente sufriría menos efectos secundarios derivados de la morfina. Estos efectos no han sido estudiados adecuadamente a día de hoy, por ello planteamos este estudio.

El **objetivo** del estudio es comparar la eficacia y seguridad de la morfina sola frente a la morfina combinada con ketamina para tratar el dolor agudo postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía mayor de columna.

ANEXOS

El estudio se realizará en el **Hospital General Virgen de las Nieves** en un total de **80 pacientes** que vayan a ser intervenidos de cirugía mayor de columna, y la **duración** de su participación **en el estudio** es de **3 días**.

3. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es **voluntaria**, por lo que usted podrá decidir si desea o no participar en él, así como cambiar su decisión y **retirar su consentimiento** en cualquier momento. Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo, que deberá guardar, y se le pedirá que **firmé un consentimiento**. Esta decisión no afectará a la asistencia sanitaria que reciba ni producirá perjuicio alguno en su tratamiento tanto si decide participar como si no.

4. ¿QUÉ SUCEDERÁ SI DESEO PARTICIPAR?

Si Ud. cumple con unas condiciones establecidas y finalmente decide participar libremente, será incluido en el estudio.

Después de ser operado usted recibirá uno de estos dos tratamientos para controlar el dolor postoperatorio:

- **Pauta de morfina.**

- **Pauta de morfina y ketamina.**

La asignación a un tratamiento u otro se realizará al azar, es decir, como si al tirar una moneda al aire, pudiese salir la cara o la cruz. Durante el estudio ni Ud, ni el equipo que le atiende sabe cual de los tres tratamientos va a recibir (doble ciego) para que la evaluación de los síntomas sea lo más objetiva posible. El personal de enfermería le hará entrega de una bomba de PCA (Analgesia Controlada por el Paciente) a través de la cual se administrará a través de un pulsador cierta cantidad de medicamento cada vez que usted lo necesite. Con todo ello se pretende que el bienestar alcanzado contribuya a su pronta recuperación.

Habrá un seguimiento continuo por el personal médico y/o de enfermería, realizándose la recogida de datos durante 72 horas de la bomba de PCA. Se recogerán además una serie de datos como:

-Sociodemográficos: Edad, sexo, situación laboral, índice de masa corporal, hábitos tóxicos.

-Clínicos: Tipo de cirugía, duración de la intervención, tratamiento farmacológico previo, intensidad del dolor medida mediante la Escala Visual Analógica (EVA).

Al final de las 72h se le pasará un cuestionario para conocer su grado de satisfacción con el tratamiento.

5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica que se merece. Si decide no participar, este hecho no tendrá ningún efecto en su tratamiento. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones, ni durante su estancia en el centro ni después del alta por el hecho de que participe o no en este estudio.

Participando en este estudio usted no obtendrá ninguna compensación económica; su participación es totalmente voluntaria y altruista.

Por otra parte, esperamos que la información obtenida sirva para aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en el dolor postoperatorio, y que más adelante se pueda realizar una intervención precoz y protocolizada que ayude a planificar y desarrollar en un futuro actividades preventivas ante esta enfermedad.

El estudio ha sido aprobado por el **Comité Ético de la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Virgen de la Nieves de Granada** y está cubierto con una **póliza de seguro** correspondiente de acuerdo a la legislación vigente.

Sobre los riesgos asociados, los asociados a **ketamina**, atendiendo a su frecuencia descrita en la Ficha Técnica del fármaco a estudio, son los siguientes:

- Cardiovasculares: posible elevación de la presión sanguínea y pulso, hipotensión, bradicardia, arritmias.
- Respiratorios: posible depresión respiratoria, apnea, laringoespasmos y otras formas de obstrucción respiratoria.
- Oculares: posible diplopía, nistagmo, ligera elevación de la presión intraocular.
- Psicológicos: durante la recuperación de la anestesia, el paciente puede experimentar delirio, caracterizado por ensueños (agradables o desagradables) con o sin actividad psicomotora, manifestándose por confusión y comportamiento irracional. Menos frecuentes en menores de 15 años y mayores de 65.
- Neurológicos: en algunos pacientes, la elevación del tono del músculo esquelético puede ponerse de manifiesto mediante movimientos tónicos y clónicos que a veces son semejantes a convulsiones.
- Gastrointestinales: Anorexia, náuseas y vómitos han sido observados; sin embargo, estos son mínimos y normalmente no son importantes.
- Otros: en rara ocasión se ha informado de dolores locales o exantema en la zona de la inyección; Eritemas pasajeros y/o sarpullidos morbiliforme; Aumento en la salivación, lo que da lugar a dificultades respiratorias.

Las dosis de ketamina que se administrará en este estudio es una dosis subanestésica, es decir, mucho más baja de lo habitual.

Sobre los riesgos asociados, los asociados a **morfina**, atendiendo a su frecuencia descrita en la Ficha Técnica del fármaco a estudio, son los siguientes:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): náuseas, vómitos, dificultad para tragar, estreñimiento.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): diarrea, calambres abdominales, somnolencia, desorientación, sudoración, euforia; con tratamientos prolongados: tolerancia, sequedad de boca, alteraciones del gusto, aumento o disminución del ritmo del corazón, parada del corazón, tensión arterial alta, tensión arterial baja, hipertensión intracraneal, espasmo de laringe, colapso, depresión respiratoria, apnea (episodios de suspensión de la respiración cuando la persona está durmiendo), retención urinaria, reducción de la libido

ANEXOS

(reducción del deseo sexual), impotencia, visión borrosa, movimiento en sacudida de los ojos, diplopía (visión doble), miosis (contracción excesiva de la pupila), edema, picores, urticaria, erupciones en la piel, dermatitis de contacto, dolor en el punto de inyección.

- Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de cabeza, agitación, temblor, convulsiones, alteraciones del humor (ansiedad, depresión), rigidez muscular, alucinaciones, insomnio, reacción alérgica generalizada después de la inyección intravenosa.

La administración de sendos analgésicos se realizará mediante una bomba de PCA, de elección (patrón oro) precisamente por su seguridad, (debido a tanto que usted será partícipe del tratamiento (mecanismo de retroalimentación negativo) junto con las limitaciones de bolos programadas por el médico gracias a un microprocesador que dispone la bomba.)

6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (Diciembre 2008), en la *International Conference Harmonization (ICH)*, así como los principios básicos de Buena Práctica Clínica (BPC), y el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Su información clínica será sometida a un proceso de disociación parcial, es decir, en el momento de la recogida de sus datos se le asignará un código numérico. Los datos del paciente serán proporcionadas de forma codificada a los investigadores.

Posteriormente sus datos personales serán incorporados y tratados en una base de datos de la que es responsable y sólo tiene acceso el personal investigador de este estudio del Hospital General Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Los responsables del análisis estadístico de estos datos, desconocerán en todo momento su identidad. Únicamente el responsable de la base de datos tendrá acceso al vínculo entre su identidad y el código numérico que identifica su información clínica.

Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio.

La recogida, tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se adoptarán las medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad.

Usted tiene derecho a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

7. RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin haber de dar explicaciones y en cualquier momento del desarrollo de este trabajo. También podrá solicitar que se destruya su información clínica o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos con ella.

Para retirarse del estudio ha de comunicar su voluntad de retirarse al investigador del centro hospitalario donde usted entró a participar en este estudio (el nombre del investigador figura en la última página de este consentimiento).

8. PÓLIZA DE SEGURO

De acuerdo con lo dispuesto por la legislación actual (Real Decreto 223/2004, 06 de febrero), el estudio dispone de una póliza de responsabilidad civil en previsión de cualquier daño y perjuicio que pudiera resultar de su participación en este ensayo (Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL, nº póliza: 13001008751

9. Derecho a ser informado y derecho a no ser informado

Usted tiene derecho a ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos. Los datos clínicos serán almacenados garantizando el derecho al acceso. Igualmente, tiene el derecho a no ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si desea comentar en algún otro momento con detalle este estudio, puede dirigirse a **Juan Fernando García Henares. Tfno 647525630**

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. HOJA DE FIRMAS

TÍTULO	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la analgesia multimodal con ketamina (morfinina + ketamina, PCA-IV) en la cirugía de raquis
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	KETAUDO
Nº EUDRA CT	2013-001547-31
VERSIÓN Y FECHA	V1 -27/02/2013
PROMOTOR e IP	Enrique Vázquez Alonso

Yo, (nombre completo del participante) al firmar abajo indico que estoy de acuerdo con los siguientes puntos:

- 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.
- He hablado con:..... (*nombre del investigador*).

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

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 DEL PARTICIPANTE:	FIRMA DEL INVESTIGADOR:
NOMBRE:	NOMBRE:
FECHA:	FECHA:



La Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A., con domicilio en Madrid, C/ Luchana 23,

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/008751** cuyo Tomador del Seguro es **Dr. ENRIQUE VAZQUEZ ALONSO**, con domicilio en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES** Avda. Fuerzas Armadas, 2 (18014) GRANADA..

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los **daños personales** causados en los sujetos como consecuencia del Ensayo Clínico, así como los **perjuicios económicos** que se deriven directamente de los mismos, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (B. O. E de 7 de Febrero de 2004), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores, Equipo Investigador, la del hospital, centro y Fundación donde el ensayo se realice, así como la del titular del mismo.

Título del ensayo:	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la analgesia multimodal con ketamina (morfina + ketamina, PCA-IV) en la cirugía de raquis.
Código de protocolo:	KETAUDO
Centro	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Investigador (principal)	Dr. Enrique Vazquez Alonso.
Duración prevista del ensayo:	01.10.2013 – 01.10.2014

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año de seguro:	€ 3.000.000-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):	€ 350.000-
Sublímite por daños materiales:	€ 30.000-

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 4 de Abril de 2013.

**IX.4. ANEXO 4. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS DEL
PACIENTE).**

**CUADERNO DE RECOGIDA DE
DATOS
(C.R.D.)**

Código: KETAUDO

N° EUDRA CT: 2013-001547-31

Versión y fecha: V16 – 3/10/2013

<p>CÓDIGO</p> <p>N° _____</p>	
--------------------------------------	--

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR ESTE CUADERNILLO

Por favor, rellene con **BOLÍGRAFO NEGRO** para facilitar la realización de fotocopias.

Todas las casillas deben ser rellenas. Si una prueba específica no se hace, no es aplicable, etc., debe estar debidamente señalado en el espacio correspondiente.

- *No Hecho* = NH
- *No Aplicable* = NA
- *Desconocido (o No Conocido)* = NC

Las casillas se han previsto para respuestas de longitud máxima. Si la respuesta es un número de un sólo dígito, por ejemplo, 8 se debe contabilizar como / 0 / 8 /.

SIEMPRE se anotará cualquier fecha siguiendo este orden: día-mes-año. Una fecha desconocida deberá ser debidamente indicada. Así, si por ejemplo se desconoce el día se pondrá: /-/-/ 0/3-/7/0/ (día-mes-año).

Si se requiere una elección, por favor complete las casillas correspondientes con una marca de verificación.

Cada vez que se realice una corrección se debe poner la fecha y las iniciales del investigador que la realiza.

Todo error y corrección posterior debe ser tachado con una sola línea, firmado con las iniciales y fechado. La entrada original debe quedar legible. Ejemplo: ~~—X—Y—Z—~~ AB C MPP 28/06/2011

Si una página entera debe ser transcrita de nuevo debido a un error, fotocopie una página idéntica e introduzca los datos requeridos. Adjuntar dos copias de la página a la original e indicar el motivo de la corrección en estas páginas.

Si usted tiene ALGUNA DUDA, póngase en contacto con su MONITOR de estudio.

Por favor, compruebe que las hojas de recogida de datos están completas y que en la parte inferior de la hoja al final de cada visita figura la FIRMA DEL INVESTIGADOR.

La información contenida en este cuaderno es CONFIDENCIAL.

Guión de la visita pre-intervención

1) Motivación: Es una cirugía dolorosa. Proponemos un plan analgésico

2) Aceptación PCA.

-explicación PCA, de las visitas.

-incluso una analítica para estudiar factores genéticos del dolor.

-ventajas: de elección, porque es segura, eficaz e "independiente".

3) Consentimiento.

4) Cuestionario correspondiente a la visita preoperatorio.

5) Rellenar Pain Detect (Página 14-15)

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

	<u>VISITA 1</u>	<u>VISITA 2</u>	<u>VISITA 3</u>	<u>VISITA 4</u>	<u>VISITA 5</u>
	<i>pre-intervención</i>	<i>4 horas post-intervención</i>	<i>24 horas post-intervención</i>	<i>48 horas post-intervención</i>	<i>72 horas post-intervención</i>
Consentimiento informado	X				
Crterios inclusión y exclusión	X				
Historial médico-demográfico	X				
Evaluación clínica (incl. Signos vitales y peso)	X				
Aleatorización	X				
Implantación bomba PCA		X			
Medicación concomitante	X				
Medicación de rescate		X	X	X	X
Extracción sangre - Análisis genético	X	X			
Cuestionarios	X Pain-detect	X	X	X	X Cuestionario final Pain-detect
Eventos adversos		X	X	X	X

1. VISITA 1 - CONSULTA PREANESTÉSICA*****

FECHA DE LA VISITA: __ / __ / ____

1.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿Ha firmado el paciente el consentimiento informado?

 Sí → Fecha firma C.I.: __ / __ / ____ No**1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN: el paciente ha de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión****1.2.1. ¿Cumple el paciente los siguientes criterios de inclusión?:**

Tener entre 18-65 años, en el momento de la inclusión del estudio, pudiendo pertenecer a cualquier raza o sexo.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes programados para cirugía de artrodesis de columna	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes con riesgo anestésico (ASA) I-III	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Aceptación libre de participar en el ensayo, con consentimiento informado por escrito.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Capacidad para cumplimentar adecuadamente el registro de los datos a valorar.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

1.2.2. ¿Cumple el paciente los siguientes criterios de exclusión?:

Pacientes clasificados con riesgo anestésico (ASA) >3.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes con artrodesis en >3 vertebras	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes que presentan alguna condición médica que interfiera a juicio del investigador en el desarrollo del estudio.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes con dolor crónico postlaminectomía ó intervención previa de columna.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Conductas de adicción o dependencia a sustancias/fármacos.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Hipertensión intracraneal, lesiones cerebrales, epilepsia	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Hipertensión arterial descompensada o pre-eclampsia	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Glaucoma crónico de ángulo abierto.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Paciente alérgico a opiáceos o butirofenonas.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva grave.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

1.3. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

PESO (Kg)		
ALTURA (cm)		
IMC		
EDAD (años)		
SEXO	<input type="checkbox"/> HOMBRE	<input type="checkbox"/> MUJER
TAS/TAD (mmHg)	____ / ____	
CONSUMO DE TABACO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
DURACIÓN DEL DOLOR (meses)		
CONSUMO PREVIO DE SUSTANCIAS ÍLÍCITAS	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

***SI SE DISPONE DE LA HISTORIA RELLENAR APARTADO 2.5 (TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS)**

2. VISITA 2: a las 4 h de la intervención*****

2.1. REACCIONES ADVERSAS

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción adversa nueva o ha evolucionado alguna ya existente desde la visita anterior? No Sí

(En caso afirmativo rellene el cuestionario “Formulario de reacciones adversas” : pag 12-13)

2.2. MEDICACIÓN DE RESCATE

¿Se ha administrado alguno de estos tratamientos de rescate para las náuseas y vómitos? En caso de haber recibido tratamiento completar la siguiente tabla:

Ondansetrón i.v. 4mg/8h	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De primer rescate: 10 mg de metoclopramida	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De segundo rescate: 4mg dexametasona	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
En caso de vómitos incoercibles (haloperidol, propofol...)		

2.3. EVA en Reposo Señalar EVA en reposo actual.

EVA Reposo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					

EN ESTE TRAMO NO SE RECOGEN DATOS DE BOMBA PCA SE EMPIEZA EN LAS PRIMERAS 12H

2.4 DATOS CLÍNICOS (A rellenar entre visita 1 y 2, una vez intervenido el paciente)

TIPO DE INTERVENCIÓN:				
DIAGNÓSTICO				
ASA	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV

2.5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PREVIOS PARA EL DOLOR

Consumo previo de AINES (Indicar posología y principio activo)
Consumo previo de opioides menores (tramadol/codeína) (Indicar posología y principio activo)

Consumo previo de opioides (Indicar posología y principio activo)
Consumo de otros fármacos coadyuvantes analgésicos
Otras técnicas analgésicas.

2.6. DATOS INTRAOPERATORIOS

PREMEDICACIÓN	<input type="checkbox"/> MIDAZOLAM	<input type="checkbox"/> DEXAMETASONA
ONDANSETRON	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
ANESTESIA GENERAL	<input type="checkbox"/> TIVA	<input type="checkbox"/> BALANCEADA
PROTOXIDO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
TIEMPO DE ANESTESIA GENERAL	(min)	
DOSIS DE REMIFENTANILO	(µgr)	
DOSIS TOTAL DE FENTANILO	(mg)	
ANALGESIA AL FINAL DE LA INTERVENCIÓN	<input type="checkbox"/> CI.MÓRFICO	(mg)
	<input type="checkbox"/> DEXKETOPROFENO TROMETAMOL:	(mg)
	<input type="checkbox"/> PARACETAMOL:	(mg)
REVERSIÓN CON	<input type="checkbox"/> ANTICOLINESTERÁSICOS	<input type="checkbox"/> SUGAMMADEX

INCIDENCIAS (Indicar si necesidad de apoyo con drogas vasoactivas, inestabilidad hemodinámica, necesidad de transfusión, incidentes quirúrgicos...)

--

ANEXOS

2.7. DATOS POSTOPERATORIOS

2.7. 1. LLEGADA A REANIMACIÓN

HORA	__ : __
TAS/TAD (mmHg)	___ / ___
FC (lpm)	__
SpO2	___ % O2
Otras consideraciones	

2.7. 2. ENTREGA DE PCA

DOSIS MORFINA PRE PCA (mg)-BOLOS CLINICOS	
HORA DE INICIO DE PCA	__ : __
¿Tolera la PCA?	<input type="checkbox"/> SI
	<input type="checkbox"/> NO → Razón:

2.7.3. ALTA DE REANIMACIÓN

HORA	__ : __
------	---------

ANOTACIONES:

3. VISITA 3: a las 24 h de la intervención*******3.1. REACCIONES ADVERSAS**

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción adversa nueva o ha evolucionado alguna ya existente desde la visita anterior? No Sí

(En caso afirmativo rellene el cuestionario "Formulario de reacciones adversas" : pag 12-13)

3.2. MEDICACIÓN DE RESCATE

¿Se ha administrado alguno de estos tratamientos de rescate para las náuseas y vómitos? En caso de haber recibido tratamiento completar la siguiente tabla:

Ondansetrón i.v. 4mg/8h	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De primer rescate: 10 mg de metoclopramida	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De segundo rescate: 4mg dexametasona	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
En caso de vómitos incoercibles (haloperidol, propofol...)		

3.3. EVA en Reposo Señalar EVA en reposo actual.

EVA Reposo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto								extremadamente		

3.4. Contador dosis PCA ADMINISTRADAS (en esas 24horas, tras lo que se volverá a poner a 0)

Volumen total administrado (ml) :	
Dosis PCA administradas (número) :	
Dosis PCA intentadas (número) :	
Bolo médico (ml):	
Historial y gráfico de administración:	

ANOTACIONES:

4. VISITA 4: a las 48 h de la intervención*******4.1. REACCIONES ADVERSAS**

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción adversa nueva o ha evolucionado alguna ya existente desde la visita anterior? No Sí

(En caso afirmativo rellene el cuestionario “Formulario de reacciones adversas” : pag 12-13)

4.2. MEDICACIÓN DE RESCATE

¿Se ha administrado alguno de estos tratamientos de rescate para las náuseas y vómitos? En caso de haber recibido tratamiento completar la siguiente tabla:

Ondansetrón i.v. 4mg/8h	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De primer rescate: 10 mg de metoclopramida	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De segundo rescate: 4mg dexametasona	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
En caso de vómitos incoercibles (haloperidol, propofol...)		

4.3. EVA (Reposo y Movimiento) Señalar EVA en reposo y movimiento actual.

EVA Reposo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					

EVA Movimiento.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					

4.4. Contador dosis PCA ADMINISTRADAS (en esas 24horas, tras lo que se volverá a poner a 0)

Volumen total administrado (ml) :	
Dosis PCA administradas (número) :	
Dosis PCA intentadas (número) :	
Bolo médico (ml):	
Historial y gráfico de administración:	

ANOTACIONES:

5. VISITA 5: a las 72 h de la intervención*******5.1. REACCIONES ADVERSAS**

¿Ha sufrido el paciente alguna reacción adversa nueva o ha evolucionado alguna ya existente desde la visita anterior? No Sí

(En caso afirmativo rellene el cuestionario “Formulario de reacciones adversas”-pag 12-13)

5.2. MEDICACIÓN DE RESCATE

¿Se ha administrado alguno de estos tratamientos de rescate para las náuseas y vómitos? En caso de haber recibido tratamiento completar la siguiente tabla:

Ondansetrón i.v. 4mg/8h	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De primer rescate: 10 mg de metoclopramida	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
De segundo rescate: 4mg dexametasona	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
En caso de vómitos incoercibles (haloperidol, propofol...)		

5.3. Contador dosis PCA ADMINISTRADAS (en esas 24horas, tras lo que se volverá a poner a 0)

Volumen total administrado (ml) :	
Dosis PCA administradas (número) :	
Dosis PCA intentadas (número) :	
Bolo médico (ml):	
Historial y gráfico de administración:	

5.4. EVA (Reposo y Movimiento) Señalar EVA en reposo y movimiento actual.

EVA Reposo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					

EVA Movimiento.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					

5.5. CUESTIONARIO DE DOLOR 8 ITEMS. (Página 16-17)**5.6. PAIN DETECT (Página 18-19)****5.6. RETIRADA DE PCA**

MARCAR SI NO TOLERA PCA, INDICAR MOTIVO DE INTERRUPCIÓN

5.7. FIN DE ESTUDIO

¿El paciente ha completado el estudio?

Sí → FECHA: __ / __ / ____

No → FECHA: __ / __ / ____

→ MOTIVO:

- Pérdida de seguimiento.
- Retirada por decisión del IP*.
- Retirada del Consentimiento.
- Exitus*.

(*)Especificar: _____

ANOTACIONES:

painDETECT®
CUESTIONARIO DEL DOLOR

Fecha: _____ Paciente: Nombre: _____ Apellidos: _____

¿Cómo valoraría el dolor que siente **ahora**, en este momento?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

¿Cuál ha sido la intensidad del dolor **más fuerte** que ha sentido en las últimas 4 semanas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

¿Por término medio, cuál ha sido la intensidad de su dolor en las últimas 4 semanas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

Marque con una cruz la imagen que mejor describa el curso de su dolor:

	Dolor constante con ligeras fluctuaciones	<input type="checkbox"/>
	Dolor constante con ataques de dolor	<input type="checkbox"/>
	Ataques de dolor sin dolor entre los ataques	<input type="checkbox"/>
	Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques	<input type="checkbox"/>

Marque su principal zona de dolor

¿Se irradia el dolor hacia otras partes de su cuerpo? sí no

Si la respuesta es sí, indique con una flecha la dirección hacia la que se irradia el dolor.

¿Tiene una sensación de quemazón (p.ej. como por roce de ortigas o al tocar la lejía) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Tiene una sensación de hormigueo o cosquilleo (como una corriente eléctrica) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Le produce dolor cualquier ligero roce (p.ej. la ropa o las sábanas) en esta zona?

no muy ligero ligero moderado intenso muy intenso

¿Tiene ataques de dolor repentinos, como descargas eléctricas, en la zona de dolor marcada?

no muy ligeros ligeros moderados intensos muy intensos

¿En alguna ocasión le produce dolor el contacto del frío o el calor (p.ej. el agua de la ducha) en esta zona?

no muy ligero ligeros moderado intenso muy intenso

¿Tiene una sensación de entumecimiento (adormecimiento) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Se desencadena el dolor con solo una ligera presión en la zona de dolor marcada (p. ej. con el dedo)?

no muy ligero ligero moderado intenso muy intenso

(a rellenar por el médico)

no	muy ligero	ligero	moderado	intenso	muy intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
x 0 = 0	x 1 = <input type="text"/>	x 2 = <input type="text"/>	x 3 = <input type="text"/>	x 4 = <input type="text"/>	x 5 = <input type="text"/>

Puntuación total sobre 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

painDETECT[®]
Puntuación del cuestionario del dolor

Fecha: _____ Paciente: Nombre: _____ Apellidos: _____

Transcriba la puntuación total del cuestionario del dolor:

Puntuación total

Sume las siguientes cifras en función del patrón de comportamiento del dolor marcado y de la presencia o ausencia de dolor irradiado. A continuación calcule la puntuación final:

	Dolor constante con ligeras fluctuaciones	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text" value="0"/>	
	Dolor constante con ataques de dolor	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text" value="-1"/>	si se ha marcado esta imagen, o
	Ataques de dolor sin dolor entre los ataques	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text" value="+1"/>	si se ha marcado esta imagen, o
	Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text" value="+1"/>	si se ha marcado esta imagen
	¿Dolor irradiado?	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text" value="+2"/>	si la respuesta es sí

Puntuación final

Resultado del análisis

de la presencia de un componente de dolor neuropático

negativo	dudoso	positivo
-----------------	---------------	-----------------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

No es probable que exista un componente de dolor neuropático (< 15%)	El resultado es ambiguo, pero puede existir un componente de dolor neuropático	Es probable que exista un componente de dolor neuropático (> 90%)
--	--	---

Este cuestionario no sustituye el diagnóstico médico.
 Se utiliza para analizar la presencia de un componente de dolor neuropático.

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

CUESTIONARIO DEL PACIENTE										
Las siguientes preguntas hacen referencia al dolor que usted ha experimentado desde la operación.										
1. En esta escala, indique el peor dolor sufrido desde la operación :										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sin dolor					el peor dolor posible					
2. En esta escala, indique <i>el menor dolor</i> sufrido desde la operación										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sin dolor					el peor dolor posible					
3. ¿ Con qué <i>frecuencia</i> ha experimentado <i>dolor intenso</i> desde la operación?. Rodee con un círculo el porcentaje de tiempo que mejor exprese el dolor intenso experimentado.										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
nunca dolor intenso					siempre dolor intenso					
4. En esta escala, cual es el numero que mejor describe cuánto interfirió/impidió el dolor que ha tenido desde la operación, en las siguientes actividades :										
4.a) hacer actividades en la cama, como girar, sentarse o cambiar de posición:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
4.b) respirar profundamente o toser:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
4.c) dormir.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
4.d) ¿ se ha levantado de la cama desde la operación? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No.										
En caso afirmativo, en qué medida el dolor interfirió o le impidió que realizara actividades fuera de la cama como caminar, sentarse en una silla, permanecer de pie en el lavabo:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					

CUESTIONARIO DEL PACIENTE										
5. El dolor puede afectar a su estado de ánimo y emociones. En la siguiente escala, marque con un círculo el número que mejor muestre lo que el dolor le ha hecho sentir desde su operación:										
5.A. Ansioso.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					
5. B. Indefenso.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
en absoluto					extremadamente					
6. ¿Ha tenido usted alguno de estos efectos secundarios desde la operación? Rodee con un círculo el "0" si no ha tenido ninguno; en caso afirmativo, indique el número que mejor exprese la intensidad de cada efecto.										
6.A. Náuseas.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ninguna					intensa					
6. B. Somnolencia.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ninguna					intensa					
6. C. Picor.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ninguna					intensa					
6. D. Mareos.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ninguna					intensa					
7. Desde su operación, ¿Cuánto alivio del dolor ha experimentado? Rodee con un círculo el porcentaje que mejor exprese cuánto alivio ha experimentado con el tratamiento. (sin o con medicinas).										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
sin alivio					alivio completo					
8. Señale la satisfacción global de la técnica analgésica (bomba PCA) usada para el tratamiento de su dolor postoperatorio.										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

painDETECT[®]
CUESTIONARIO DEL DOLOR

Fecha: Paciente: Nombre: Apellidos:

¿Cómo valoraría el dolor que siente **ahora**, en este momento?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

¿Cuál ha sido la intensidad del dolor **más fuerte** que ha sentido en las últimas 4 semanas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

¿**Por término medio**, cuál ha sido la intensidad de su dolor en las últimas 4 semanas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ningún dolor Máximo dolor

Marque con una cruz la imagen que mejor describa el curso de su dolor:

	Dolor constante con ligeras fluctuaciones	<input type="checkbox"/>
	Dolor constante con ataques de dolor	<input type="checkbox"/>
	Ataques de dolor sin dolor entre los ataques	<input type="checkbox"/>
	Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques	<input type="checkbox"/>

Marque su principal zona de dolor




¿Se irradia el dolor hacia otras partes de su cuerpo? sí no

Si la respuesta es sí, indique con una flecha la dirección hacia la que se irradia el dolor.

¿Tiene una sensación de quemazón (p.ej. como por roce de ortigas o al tocar la lejía) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Tiene una sensación de hormigueo o cosquilleo (como una corriente eléctrica) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Le produce dolor cualquier ligero roce (p.ej. la ropa o las sábanas) en esta zona?

no muy ligero ligero moderado intenso muy intenso

¿Tiene ataques de dolor repentinos, como descargas eléctricas, en la zona de dolor marcada?

no muy ligeros ligeros moderados intensos muy intensos

¿En alguna ocasión le produce dolor el contacto del frío o el calor (p.ej. el agua de la ducha) en esta zona?

no muy ligero ligeros moderado intenso muy intenso

¿Tiene una sensación de entumecimiento (adormecimiento) en la zona de dolor marcada?

no muy ligera ligera moderada intensa muy intensa

¿Se desencadena el dolor con solo una ligera presión en la zona de dolor marcada (p. ej. con el dedo)?

no muy ligero ligero moderado intenso muy intenso

(a rellenar por el médico)

no	muy ligero	ligero	moderado	intenso	muy intenso
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 0 = <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 1 = <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 2 = <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 3 = <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 4 = <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> x 5 = <input style="width: 20px;" type="text"/>

Puntuación total **sobre 35**

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

painDETECT
Puntuación del cuestionario del dolor

Fecha: _____ Paciente: Nombre: _____ Apellidos: _____

Transcriba la puntuación total del cuestionario del dolor:

Puntuación total

Sume las siguientes cifras en función del patrón de comportamiento del dolor marcado y de la presencia o ausencia de dolor irradiado. A continuación calcule la puntuación final:

	Dolor constante con ligeras fluctuaciones	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="0"/>	
	Dolor constante con ataques de dolor	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="-1"/>	si se ha marcado esta imagen, o
	Ataques de dolor sin dolor entre los ataques	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+1"/>	si se ha marcado esta imagen, o
	Ataques de dolor frecuentes con dolor entre los ataques	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+1"/>	si se ha marcado esta imagen
	¿Dolor irradiado?	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+2"/>	si la respuesta es sí

Puntuación final

Resultado del análisis

de la presencia de un componente de dolor neuropático

negativo	dudoso	positivo
-----------------	---------------	-----------------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

No es probable que exista un componente de dolor neuropático (< 15%)	El resultado es ambiguo, pero puede existir un componente de dolor neuropático	Es probable que exista un componente de dolor neuropático (> 90%)
--	--	---

Este cuestionario no sustituye el diagnóstico médico.
 Se utiliza para analizar la presencia de un componente de dolor neuropático.

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

IX.5. ANEXO 5: HOJA DE RECOGIDA DE EFECTOS ADVERSOS

Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE		
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.

2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.

3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa

IX.6. ANEXO 6: PEDRO Y JADAD

IX.6. ANEXO 6: PEDRO Y JADAD

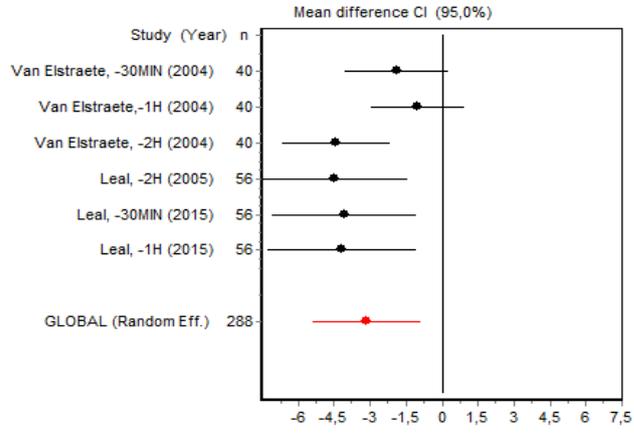
Study	Year	Jadad score	PEDro score	Randomization	Blinding	Description of withdrawals	Allocation concealment
Aubrun	2008	5(5)	11(11)	Random number table	Double blind	Yes	Sealed envelopes
Ganne	2005	5(5)	10(11)	Random number table	Double blind	Yes	Sealed envelopes
Guignard	2012	5(5)	10(11)	Computer-generated	Double blind	Yes	Unclear
Haidi	2013	4(5)	9(11)	Just mentioned random	Double blind	Yes	Unclear
Hadi	2010	4(5)	8(11)	Just mentioned random	Double blind	Yes	Unclear
Jaksch	2002	4(5)	9(11)	Just mentioned random	Double blind	Yes	Sealed envelopes
Joly	2005	5(5)	10(11)	Random number table	Double blind	Yes	Sealed envelopes
Leal, 2015	2015	5(5)	10(11)	Computer-generated	Double blind	Yes	Sealed envelopes
Lee	2014	3(5)	8(11)	Computer-generated	Observer-random	Yes	Unclear
Sahin	2004	4(5)	9(11)	Just mentioned random	Double blind	Yes	Unclear
Van Elstraete,	2004	4(5)	9(11)	Random number table	Double blind	Yes	Unclear
Yalcin	2012	3(5)	9(11)	Computer-generated	Just mentioned blinded	Yes	Unclear

IX.7. ANEXO 7: GRÁFICOS DE INFLUENCIA.

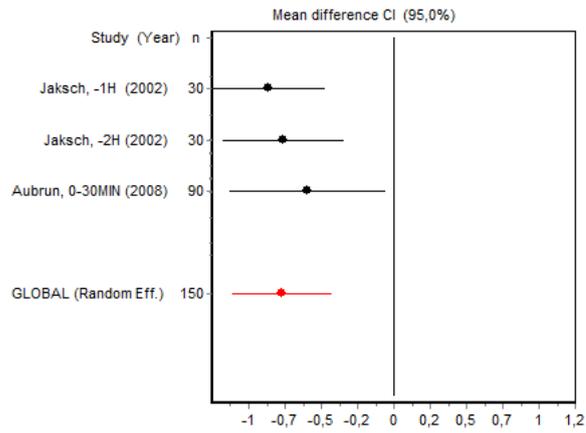
Subgroup

Influence graphics

**1: EVA 0-2H
CIRUGIA
MENOR**



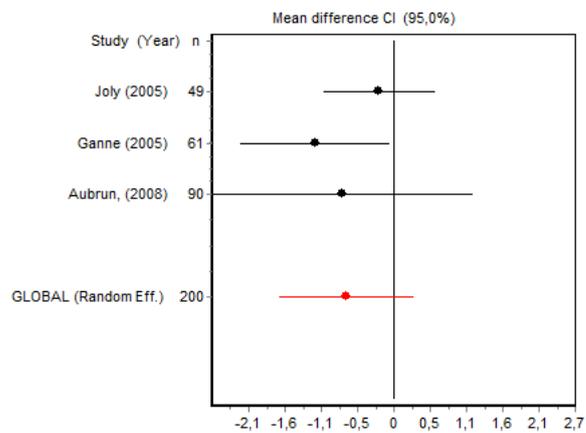
**2:
EVA 0-2H
CIRUGIA
MAYOR**



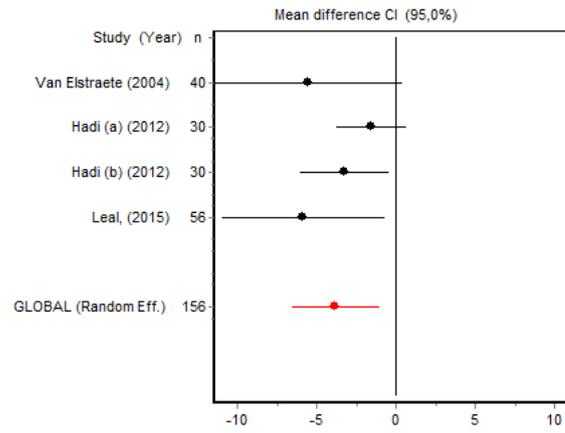
**3: EVA 0-4H
CIRUGIA
MENOR**

*

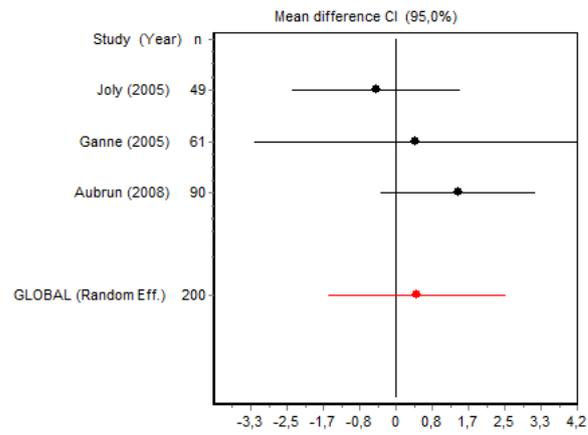
**4: EVA 0-4H
CIRUGIA
MAYOR**



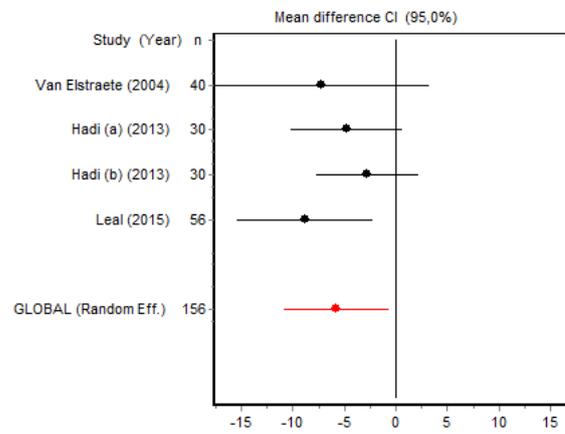
**5: EVA 12 H
CIRUGIA
MENOR**



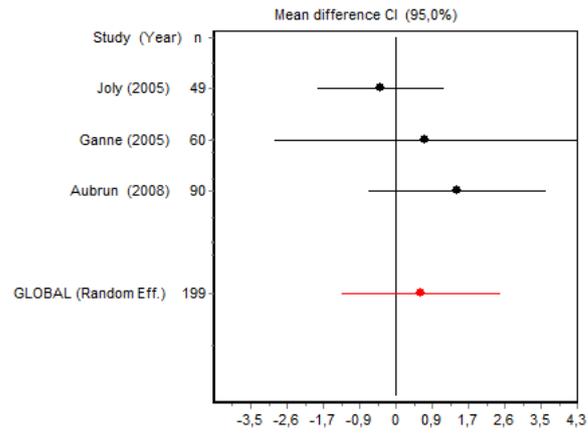
**6: EVA 12 H
CIRUGIA
MAYOR**



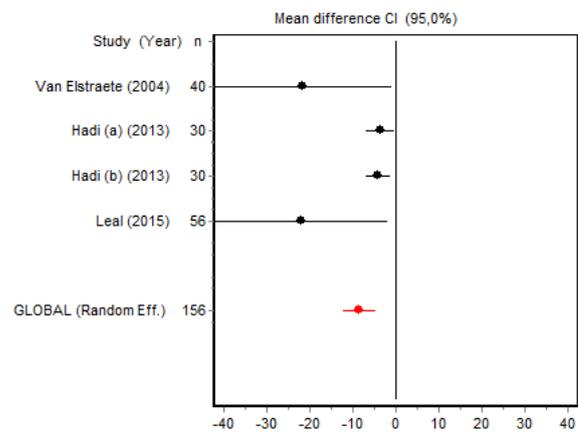
**7: EVA 24H
CIRUGIA
MENOR**



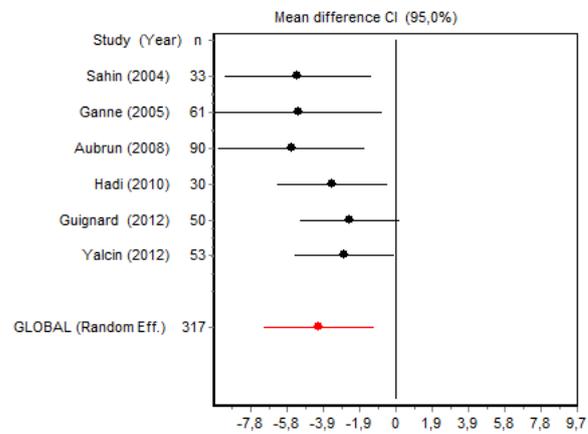
**8: EVA 24H
CIRUGIA
MAYOR**



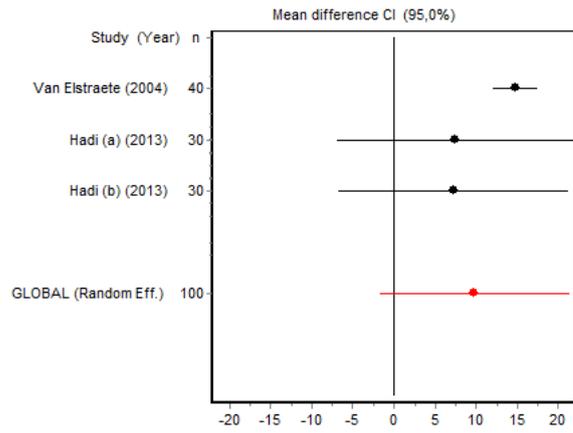
**9: CONSUMO DE
MORFINA EN
CIRUGIA
MENOR**



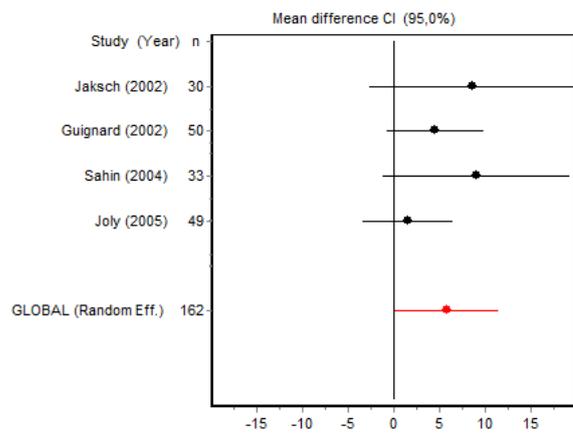
**10: CONSUMO
DE MORFINA
EN CIRUGIA
MAYOR**



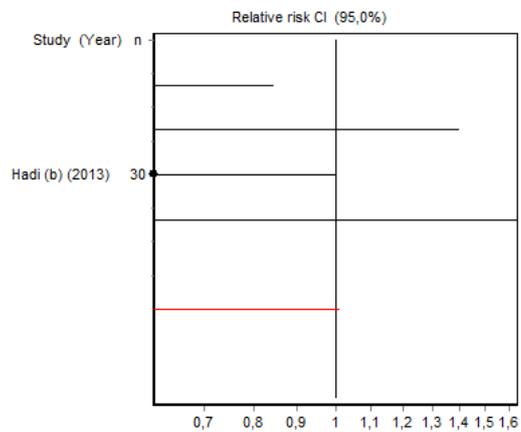
**11: TIEMPO
HASTA EL
PRIMER
RESCATE EN
CIRUGIA
MENOR**



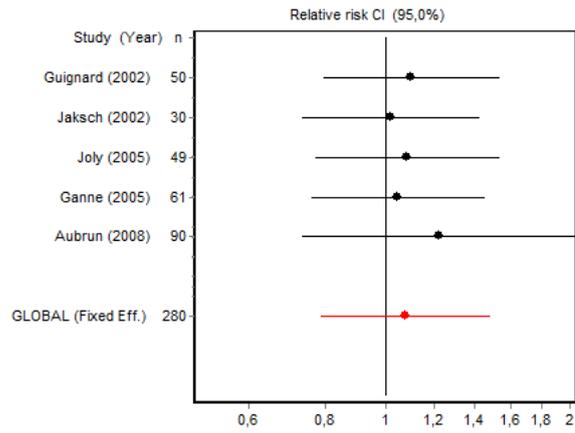
**12: TIEMPO
HASTA EL
PRIMER
RESCATE EN
CIRUGIA
MAYOR**



**13: INCIDENCIA
DE NVPO EN
CIRUGIA
MENOR**



**14: INCIDENCIA
DE NVPO EN
CIRUGIA
MAYOR**



**15: INCIDENCIA
DE EFECTOS
PSICÓTICOS EN
CIRUGIA
MENOR**

**

*No se muestran los resultados para categorías con dos o menos estudios.

EVA: Escala Visual Analógica; NVPO. Náuseas y vómitos postoperatorios.

** Los resultados del subgrupo 15 no se muestran por no incluirse en el metanálisis..

X. RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

X.1.FIGURAS

- Figura 1. Representación de escalas de dolor.*
- Figura 2. Gráfico correspondiente al pulsador del dispositivo PCA y a la capacidad de dicho sistema de mantenerse más tiempo en rango terapéutico para el efecto analgesia con menos efectos secundarios.*
- Figura 3. Diagrama de flujo de las distintas fases del metanálisis.*
- Figura 4. Forest-plot. Consumo de morfina. Cirugía menor*
- Figura 5. Forest-plot. Consumo de morfina en cirugía mayor.*
- Figura 6. Forest-plot .EVA 0-2H Cirugía menor.*
- Figura 7. Forest-plot EVA 0-2H. Cirugía mayor.*
- Figura 8. Forest-plot EVA 0-4H Cirugía menor.*
- Figura 9. Forest-plot EVA 0-4H Cirugía mayor.*
- Figura 10. Forest-plot EVA 12H Cirugía menor.*
- Figura 11. Forest-plot EVA 12H Cirugía mayor.*
- Figura 12. Forest-plot EVA 24H Cirugía menor.*
- Figura 13. Forest-plot EVA 24H. Cirugía mayor.*
- Figura 14. Forest-plot. Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía menor.*
- Figura 15. Forest-plot Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía mayor*
- Figura 16. Forest-plot. Incidencia de Náuseas y vómitos. Cirugía menor.*
- Figura 17. Forest-plot Incidencia de Náuseas y vómitos. Cirugía mayor.*
- Figura 18. Forest-plot. Incidencia de efectos psicóticos. Cirugía menor.*
- Figura 19. Diagrama de flujo del ensayo clínico ketaudo*
- Figura 20. Diagrama de cajas de consumo acumulado de morfina.*

X.2. TABLAS

Tabla 1. Clasificación de receptores opioides.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales con Hiperalgia Inducida por Opioides. Modificada de Chang 2007

Tabla 1. Ensayos sobre HIO en el ámbito perioperatorio.

Tabla 2. Estudios sobre HIO en voluntarios sanos

Tabla 3 Diagnostico diferencial HIO y tolerancia. modificado de Lee 2011

Tabla 4. Ketamina en la prevención de HIO

Tabla 7 Algoritmo de prevención de NVPO propuesto por la A.S.A-Guías de consenso-2014¹¹⁷.

Tabla 8. Resumen y concentraciones de las acciones farmacológicas de la ketamina¹⁶¹.

Tabla 9: Estrategia de búsqueda en cada base de datos y resultados obtenidos.

Tabla 10: Detalles de los estudios seleccionados.

Tabla 11: Características de los subgrupos de estudios incluidos en el metanálisis

Tabla 12. Resultado metanálisis. Consumo morfina cirugía menor.

Tabla 13. Resultado metanálisis. Consumo de morfina cirugía mayor.

Tabla 14. Resultado metanálisis. EVA 0-2H Cirugia menor.

Tabla 15. Resultado metanálisis. EVA 0-2H Cirugia mayor

Tabla 16. Resultado metanálisis. EVA 0-4H Cirugía menor.

Tabla 17. Resultado metanálisis. EVA 0-4H Cirugia mayor.

Tabla 18. Resultado metanálisis. EVA 12H Cirugía menor.

Tabla 19. Resultado metanálisis. EVA 12H Cirugia mayor

Tabla 20. Resultado metanálisis. EVA 24H Cirugía menor.

Tabla 21. Resultado metanálisis. EVA 24H Cirugia mayor.

Tabla 22. Resultado metanálisis. Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía menor.

Tabla 23. Resultado metanálisis. Tiempo hasta el primer rescate. Cirugía mayor.

Tabla 24. Resultado metanálisis. Incidencia de Náuseas y vómitos. Cirugía menor.

Tabla 25. Resultado metanálisis. Incidencia de Náuseas y vómitos. Cirugía mayor.

Tabla 26. Resultado metanálisis. Incidencia de efectos psicóticos. Cirugía menor.

Tabla 27. Datos demográficos y de características basales de los pacientes.

Tabla 28: Análisis por protocolo: test de t de Student con los datos originales

Tabla 29. Análisis por protocolo. Modelo mixto con los datos originales en la población cumplidora, ajustado por las variables grupo, tiempo y sus interacciones.

Tabla 30. Análisis por protocolo. Modelo de regresión lineal mixto con los datos originales en toda la población de estudio. Modelo ajustado por variables grupo, tiempo y sus interacciones y controlando por cumplidor.

Tabla 31. Análisis por protocolo. Modelo de regresión mixto con los datos originales justando el modelo por las variables duración previa del dolor, intensidad del dolor antes de la intervención, dosis de remifentanilo durante la intervención, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

Tabla 32. Análisis por protocolo. Modelo de regresión mixto con los datos originales controlando el modelo por cumplidor y ajustando el modelo por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel

Tabla 33. Análisis por protocolo, modelo mixto con los datos transformados por logaritmo. El modelo se ajustó por las variables grupo, tiempo y sus interacciones en la población cumplidora.

Tabla 34. Análisis por protocolo. Modelo mixto con datos transformados por logaritmo. Ajustando el modelo por las variables grupo, tiempo y sus interacciones .

Tabla 35. Análisis por protocolo. Modelo mixto con los datos transformados por logaritmo. Este modelo se ajustó por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

Tabla 36. Análisis por protocolo. Modelo mixto con datos transformados por logaritmo. Controlando por cumplidor y ajustando el modelo por las variables duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, intolerancia al tramadol o a los opioides y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel.

Tabla 37. Análisis mediante la t de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó por el método LOFT.

Tabla 38. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por el método LOFT.

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 39. Análisis mediante la t de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó con la media de su grupo.

Tabla 40. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media de su grupo.

Tabla 41. Análisis mediante la t de Student de los datos originales. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media del otro grupo.

Tabla 42. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Modelo ajustado por grupo, tiempo y su interacción, y controlado por la variable cumplidor. La estimación de los datos faltantes se realizó por la media del otro grupo.

Tabla 43. Análisis de regresión lineal mixto de los datos originales. Estimación de los datos faltantes por imputación múltiple. Datos transformados por logaritmo controlando por cumplidor y ajustando por grupo, tiempo, su interacción y además por las 5 variables confusoras (duración del dolor, intensidad del dolor, dosis de remifentanilo, y riesgo de NVPO medido mediante escala de Apfel).

Tabla 44. Análisis por intención de tratar. Estimación de los distintos métodos de los datos faltantes con datos transformados en logaritmo.

Tabla 45. Análisis no ajustado de la variable resultado: Puntuación del EVA en reposo

Tabla 46. Análisis de regresión lineal ajustado para la variable resultado: Puntuación del EVA en reposo a las 24, 48 y 72h

Tabla 47. Análisis no ajustado de la variable resultado: Puntuación del EVA en movimiento a las 24, 48 y 72h

Tabla 48. Análisis ajustado de la variable resultado: Puntuación del EVA en movimiento a las 48 y 72h.

Tabla 49. Modelo ajustado para la puntuación de EVA en Reposo y en Movimiento

Tabla 50. Modelo no-ajustado para la variable náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Tabla 51. Modelo de regresión logística ajustado para la variable NVPO.

Tabla 52. Análisis no ajustado para la variable resultado: cumplidor.

Tabla 53. Influencia de diferentes variables en la variable resultado Puntuación Pain-Detect a las 72h. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 54. Influencia de diferentes variables en la variable resultado Puntuación Pain-Detect a las 72h. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 55. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado Diferencia entre la puntuación Pain-Detect previa a la intervención y a las 72h. Análisis de regresión no ajustado.*

Tabla 56. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado: Diferencia entre la puntuación Pain-Detect previa a la intervención y a las 72h. Análisis de regresión ajustado.*

Tabla 57. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “peor dolor experimentado desde la intervención”. Análisis de regresión lineal no ajustado*

Tabla 58. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “peor dolor experimentado desde la intervención“. Análisis de regresión ajustado*

Tabla 59. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “el menor dolor experimentado desde la intervención“. Análisis de regresión no ajustado.*

Tabla 60. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “el menor dolor experimentado desde la intervención “. Análisis de regresión ajustado.*

Tabla 61. *Influencia de diferentes variables en variable resultado “frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso durante la operación”. Análisis de regresión no ajustado*

Tabla 62. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “Frecuencia en porcentaje con la que el paciente experimenta dolor intenso desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.*

Tabla 63. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “grado de dolor que impide o interfiere al respirar profundo o toser”. Análisis de regresión no ajustado.*

Tabla 64. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “Interferencia de dolor en la actividad respirar profundo o toser “. Análisis de regresión ajustado.*

Tabla 65. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado “sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño”. Análisis de regresión no ajustado.*

Tabla 66. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere en el sueño “. Análisis de regresión ajustado.*

Tabla 67. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama”. Análisis de regresión no ajustado.*

Tabla 68. *Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre si el dolor impide/interfiere para hacer actividades levantado o fuera de la cama“. Análisis de regresión ajustado.*

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 69. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 70. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse ansioso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 71. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 72. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el sentirse indefenso dentro del marco de la relación entre dolor y estado de ánimo”. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 73. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de náuseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 74. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de náuseas en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 75. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 76. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de somnolencia en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación”. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 77. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 78. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de picor en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 79. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 80. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre la aparición de mareos en el contexto de la aparición de efectos secundarios desde la operación “. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 81. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el alivio del dolor experimentado desde la intervención”. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 82. Influencia de diferentes variables en la variable resultado puntuación “sobre el alivio del dolor experimentado desde la intervención “. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 83. Influencia de diferentes variables secundarias en la variable principal “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA “. Análisis de regresión no ajustado.

Tabla 84. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA”. Análisis de regresión ajustado.

Tabla 85. Influencia de diferentes variables en la variable resultado “satisfacción global de la técnica analgésica con PCA”. Análisis de regresión ajustado por las variables grupo e intolerancia a tramadol.

ABREVIATURAS

XI. ABREVIATURAS

- **ACTH:** *Hormona adenocorticotropa*
- **AG:** *Anestesia General*
- **AINES:** *Antiinflamatorios no esteroideos*
- **AMPA:** *Amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid*
- **BIS:** *Índice Biespectral*
- **CAME:** *Concentración Analgésica Mínima Eficaz*
- **COX:** *Ciclooxigenasa*
- **CUHG:** *Complejo Universitario Hospitalario de Granada*
- **DN4:** *Douleur Neuropathique en four questions*
- **DAP:** *Dolor Agudo postoperatorio*
- **DPO:** *Dolor Postoperatorio*
- **DPQC:** *Dolor Crónico Postquirúrgico*
- **ECL:** *Estenosis del Canal Lumbar*
- **eEF2** *Eukaryotic Elongation Factor 2*
- **ETCO2:** *End Tidal dióxido carbónico esperado*
- **EVA:** *Escala Visual Analógica*
- **GABA:** *Gamma-amino-butírico (receptor)*
- **GSK-3** *Glycogen synthase kinase-3*
- **HIO:** *Hiperalgnesia Inducida por Opioides.*
- **HIF-alfa:** *Hipoxia Inducible Factor (HIF-1alfa)*
- **HUVN:** *Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada*
- **IASP:** *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor*
- **ITT:** *Análisis Por Intención de Tratar*
- **IV:** *Intravenoso*
- **IUPHAR:** *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*

ABREVIATURAS

- **LANSS:** *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*
- **LOFC:** *Last Observation Forward Carried*
- **MAR:** *Missing at Random*
- **MICE:** *Chained Equation Model*
- **MPQ:** *Mc Gill Pain Questionnaire*
- **mTOR** *Mammalian Target of Rapamycin*
- **NMDA:** *N-metil-D-Aspartato*
- **NPQ:** *Neuropathic Pain Questionnaire*
- **NTS:** *Núcleo del Tracto Solitario*
- **NVPO:** *Náuseas y Vómitos Postoperatorios*
- **OMS:** *Organización Mundial de la Salud*
- **ORL-1:** *Opioid receptor like-1*
- **OMS:** *Organización Mundial de la Salud*
- **PC:** *Perfusión Continua.*
- **PCA:** *Patient Controlled Analgesia*
- **PCP:** *Fenciclidina*
- **PKC:** *Proteína Kinasa C*
- **PRISMA:** *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- **PTEN:** *Phosphatase And Tensin Homolog Deleted On Chromosome Ten*
- **ROS:** *Reactive Oxygen Species*
- **RR:** *Riesgo Relativo*
- **RVM:** *Médula Rostral Ventromedial*
- **SNC:** *Sistema Nervioso Central*
- **Spo2:** *Saturación parcial oxígeno*
- **TIVA:** *Anestesia total intravenosa*
- **TOF:** *Tren de Cuatro*
- **URPA:** *Unidad de Reanimación Postoperatoria*
- **ZGQ:** *Zona Gatillo Quimiorreceptora*

