



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Administración de Ketamina intravenosa en el perioperatorio para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas

Marco Antonio Bolívar Trujillo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de Anestesiología y Reanimación
Bogotá D.C., Colombia

2017

Administración de Ketamina intravenosa en el perioperatorio para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas

Marco Antonio Bolívar Trujillo

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Anestesiología y Reanimación

Directora:

Ph.D. Bibiana Jeannette Escobar Suárez

Línea de Investigación:

Dolor agudo postoperatorio

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía
Unidad de Anestesiología y Reanimación
Bogotá D.C., Colombia

2017

A mis padres, hermana y tía Tula por los consejos y el apoyo incondicional en esta etapa.

“La paciencia es una virtud, pero la persistencia hasta el punto de éxito es una bendición”

Peter Safar (1924 – 2003)

Agradecimientos

Expreso mis sinceros agradecimientos a la Dra. Bibiana Escobar, anestesióloga de la Universidad Nacional de Colombia y Ph.D en Anestesia para Trasplante Hepático, Renal y Pancreático, tutora del presente trabajo, por su invaluable colaboración y apoyo a lo largo de cada una de las etapas de desarrollo de la investigación plasmada en estas páginas. Al Dr. David Rincón, anestesiólogo y epidemiólogo de la Universidad Nacional de Colombia, por las críticas constructivas en búsqueda del mejoramiento del estudio. Al Dr. John Feliciano, médico y epidemiólogo de la universidad Nacional de Colombia, por las sugerencias en la etapa de búsqueda y síntesis de la información en la construcción del meta-análisis.

Resumen

Contexto y Objetivo: La cirugía es el tratamiento principal para pacientes adultos oncológicos. Se asocia con un manejo inapropiado del dolor agudo, y las opciones analgésicas pueden tener un efecto sobre la progresión del cáncer. Este estudio evalúa la eficacia de la ketamina intravenosa perioperatoria para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía de resección de tumores sólidos.

Materiales y Métodos: Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados buscados en: CENTRAL, EMBASE, LILACS, y literatura gris, hasta enero de 2016. Los desenlaces fueron: la eficacia analgésica medida por escala analógica visual de 0-100 mm; el consumo acumulado de opioide en mg de morfina; la incidencia de dolor crónico y recurrencia tumoral; y los efectos adversos.

Resultados y discusión: Cinco estudios (244 pacientes) fueron incluidos. El meta-análisis de la eficacia analgésica mostró una menor intensidad de dolor a las 6 (MD -12.58; IC 95%: -22.42 a -2.73) y 12 horas (MD -10.55, IC 95% -19.76 a -1.34), pero no a las 24 horas postoperatorias (MD -7.34, IC 95% -16.19 a 1.52). El efecto de ahorro de opioide no fue significativo a las 24 horas (MD -4,67 mg, IC 95% -12,62 a 3,28). El análisis de ensayo secuencial indicó la falta de significancia estadística para los límites de beneficio y de futilidad. La evidencia fue escasa para eventos adversos y dolor crónico postoperatorio. No hubo seguimientos para recurrencia tumoral. La calidad de la evidencia fue limitada por la elevada heterogeneidad y el pequeño tamaño de población.

Conclusiones: La ketamina intravenosa perioperatoria puede tener eficacia analgésica en el período postoperatorio temprano, sin efecto ahorrador de opioide. La evidencia actual no apoya una recomendación sólida para la práctica clínica.

Palabras clave: Ketamina, dolor agudo postoperatorio, cáncer

Abstract

Background and Goal: Surgery is the principal treatment for adult oncology patients. It is associated with suboptimal acute pain management, and each treatment option could have an effect on cancer progression. This study evaluates the efficacy of perioperative intravenous ketamine for the control of acute postoperative pain in adult oncology patients undergoing solid tumor resection.

Materials and Methods: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials searched in: CENTRAL, Medline, EMBASE, LILACS, and gray literature, until January 2016. The outcomes were the analgesic efficacy measured by analog visual scale from 0-100 mm; the cumulative opioid requirements in mg of morphine; the incidence of chronic pain and tumoral recurrence; and the adverse effects.

Results and Discussion: Five randomized clinical trials (244 patients) over 101 studies were included. The meta-analysis of analgesic efficacy showed reduced pain intensity at rest during the 6 (MD -12.58, 95% CI -22.42 a -2.73) and 12 postoperative hours (MD -10.55, 95%, CI -19.76 to -1.34) but not at 24 hours (MD -7.34, 95% CI -16.19 to 1.52). The opioid sparing effect was not significant at 24 hours (MD -4.67mg, 95% CI -12.62 to 3.28). Trial sequential analysis indicated lack of significance for benefit and futility boundaries. There was limited evidence for adverse events, postoperative nausea and vomiting, and postoperative chronic pain. There was no report of oncologic recurrence. Quality of evidence was scarce as a result of heterogeneity and small population size.

Conclusions: Perioperative intravenous ketamine may have analgesic efficacy in the early postoperative period, without an opioid sparing effect. Current evidence does not support a robust recommendation for clinical practice.

Key words: Ketamine, acute postoperative pain, cancer

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVI
Introducción	1
1. Contexto	3
1.1 Marco teórico y planteamiento del problema.....	3
1.2 Antecedentes.....	8
1.3 Pregunta de investigación.....	11
1.4 Justificación	11
1.5 Objetivos.....	12
1.5.1 Objetivo general	12
1.5.2 Objetivos específicos	12
2. Métodos	13
2.1 Diseño del estudio	13
2.2 Tipos de estudios.....	13
2.3 Tipos de participantes.....	13
2.4 Tipos de intervenciones	14
2.5 Tipos de medidas de desenlace	14
2.5.1 Desenlaces primarios.....	14
2.5.2 Desenlaces secundarios	14
2.6 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios	15
2.6.1 Búsquedas electrónicas	15
2.6.2 Búsqueda en otras fuentes	15
2.7 Recolección de la información y análisis.....	16
2.7.1 Selección de los estudios.....	16
2.7.2 Extracción de la información y manejo	16
2.7.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	17
2.7.4 Medidas de efecto de la intervención	18
2.7.5 Cuestiones de la unidad de análisis	18
2.7.6 Resolviendo la información faltante.....	18
2.7.7 Evaluación de la heterogeneidad	19
2.7.8 Evaluación del sesgo de publicación.....	19
2.7.9 Análisis de sensibilidad	19
2.7.10 Síntesis de la información	20

2.7.11	Análisis adicionales	20
3.	Resultados	23
3.1	Descripción de los estudios encontrados.....	23
3.2	Extracción de información y riesgo de sesgo de los estudios incluidos	27
3.3	Síntesis de la información cuantitativa.....	30
3.3.1	Desenlace primario: Eficacia analgésica de la ketamina	30
3.3.2	Desenlace secundario: Efecto ahorrador de opioide	32
3.3.3	Desenlace secundario: Náusea y vómito postoperatorio.....	32
3.3.4	Desenlace secundario: Desarrollo de dolor crónico o persistente postoperatorio.....	32
3.3.5	Desenlace secundario: Recurrencia y progresión de la enfermedad oncológica.....	32
3.3.6	Desenlace secundario: Eventos adversos relacionados con la intervención	33
3.4	Análisis de sensibilidad	33
3.5	Análisis de ensayo secuencial.....	33
4.	Discusión.....	37
5.	Conclusiones y recomendaciones	39
5.1	Conclusiones.....	39
5.2	Recomendaciones.....	39
6.	Consideraciones éticas	41
6.1	Conflictos de interés.....	41
6.2	Fuentes de financiación.....	41
A.	Términos de búsqueda usados en las bases de datos	43
	Bibliografía	47

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1: Diagrama de flujo PRISMA	27
Figura 3-2: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 6 horas postoperatorio.....	31
Figura 3-3: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 12 horas postoperatorio.....	31
Figura 3-4: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 24 horas postoperatorio.....	31
Figura 3-5: Meta-análisis Consumo acumulado de morfina (mg) en las primeras 24 horas del postoperatorio.....	32
Figura 3-6: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 6 horas postoperatorio.....	33
Figura 3-7: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 12 horas postoperatorio	34
Figura 3-8: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 24 horas postoperatorio	35

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Efectos inmunomoduladores y neuroendocrinos de los opioides (14)	6
Tabla 3-1: Estudios no rescatables	23
Tabla 3-2: Estudios excluidos	25
Tabla 3-3: Estudios con pacientes oncológicos no analizados aisladamente en la publicación original	25
Tabla 3-4: Estudios incluidos de pacientes oncológicos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas	26

Introducción

El tratamiento del cáncer y el manejo del dolor asociado se han convertido en problemas de salud pública conforme la incidencia de la patología oncológica aumenta vertiginosamente. En 2008, 13% de todas las muertes mundiales y 25% de las muertes en Estados Unidos se atribuyeron a cáncer. En el mismo año, se diagnosticaron globalmente alrededor de 12.7 millones de nuevos casos de cáncer, y para 2030, el número proyectado es de 22 millones. Así mismo, de una prevalencia de 25 millones de pacientes, ésta aumentará a 75 millones durante el mismo período de tiempo, relacionándose con el incremento progresivo del promedio de edad de la población general. Este panorama genera un impacto cada vez mayor sobre los sistemas de salud, y específicamente para los servicios de medicina perioperatoria y de alivio del dolor. (1)

A pesar de los avances en las modalidades de tratamiento, incluyendo nuevas técnicas quirúrgicas, esquemas de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, la recurrencia tumoral y las metástasis son comunes y la mortalidad alta. En un esfuerzo para mejorar estos desenlaces, ha aumentado el interés investigativo por dilucidar el efecto de los anestésicos y analgésicos sobre la biología del cáncer. (2)

Por otro lado, el manejo del dolor de origen oncológico es un complejo tema de abordaje multidisciplinario y tratamiento multimodal, de alta frecuencia por la fisiopatología y las intervenciones relacionadas, siendo fundamental para el paciente y el médico debido a las repercusiones directas en la calidad de vida y la preservación de la funcionalidad. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 5.5 millones de personas en el mundo no reciben una adecuada terapia de control del dolor por cáncer, siendo éste de alta prevalencia, en los casos nuevos de 25%, en los que están recibiendo tratamiento de 33% y aquéllos con enfermedad avanzada de 75%. Incluso, cerca de 33% de los sobrevivientes que han completado el tratamiento presentan dolor crónico posterior. (3)

El especialista en anestesiología se verá enfrentado al dolor de origen oncológico en dos escenarios principalmente. El primero, es el tratamiento crónico en la clínica de dolor, para proveer tratamiento analgésico general, en conjunción o no a un servicio de cuidado paliativo, o para iniciar o sugerir, si son indicadas, técnicas de manejo intervencionista. De hecho, existen guías donde se recomienda que la revisión de pacientes con difícil control del dolor sea realizada por un anestesiólogo experto en esta materia. (4,5)

El otro escenario comprende las medidas para proveer analgesia postoperatoria en un paciente con cáncer. En este punto, se requiere la consideración de varios aspectos, pero dos de ellos son primordiales. Primero, como ya se comentó, es necesario evaluar cómo la técnica analgésica escogida puede afectar la recurrencia por cáncer o la diseminación tumoral de metástasis (6). Segundo, realizar una adecuada prevención del dolor persistente y crónico posterior a la cirugía, que depende, en gran medida, de la óptima estrategia analgésica aplicada en el perioperatorio. (7)

Por consiguiente, el trabajo de investigación busca estudiar la racionalidad, dentro del balance riesgo y beneficio, del uso de la ketamina intravenosa perioperatoria aplicada en el paciente oncológico para adoptar o no una medida terapéutica accesible en el marco de la analgesia multimodal, evaluando la mejor evidencia disponible a través de la presente revisión sistemática y meta-análisis, no sólo en términos de control del dolor agudo postoperatorio, el consumo acumulado de opioide, sino también las consecuencias en el desenlace oncológico y la repercusión en efectos adversos como la náusea y vómito postoperatorio. Así mismo, se explora la confiabilidad de los efectos estimados de la intervención a través de consideraciones de tamaño de la información y umbrales ajustados de significancia (análisis de ensayo secuencial).

1.Contexto

1.1 Marco teórico y planteamiento del problema

El dolor es una sensación compleja, con un componente afectivo y autonómico subyacente. El dolor agudo postoperatorio se considera transitorio, pero el que es controlado inadecuadamente puede persistir en el tiempo, ser intenso, y aumentar el riesgo de dolor crónico. Incluso, puede llevar a una recuperación lenta de la cirugía, con mayor estancia hospitalaria, disfunción respiratoria y restricción de la movilidad con subsecuente aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad. (8)

Aunque existe un sustrato anatómico en el procesamiento del dolor, éste sistema no se encuentra inmutable sino que de forma constante presenta cambios afectando la nocicepción. La sensibilización periférica contribuye a incrementar y amplificar la información aferente a la médula espinal. Es mediada por diferentes elementos, incluyendo células nerviosas y del sistema inmune, en una compleja red de mediadores químicos, activando o inhibiendo numerosos receptores ionotrópicos y metabotrópicos. La continua llegada de información nociceptiva a la médula espinal y de ahí a estructuras del tallo cerebral y el encéfalo, aunado a una deficiente modulación de las vías descendentes o una potenciación en la transmisión mediada por neurotransmisores activadores (Glutamato, aspartato, sustancia P), causan los futuros cambios que generan sensibilización central. (9)

El dolor en los pacientes con cáncer puede ser el resultado del mismo proceso tumoral, que directamente afecta o invade estructuras circundantes (compresión de nervios periféricos, invasión ósea, distensión de cápsulas de órganos); de los efectos de los esquemas de tratamiento disponibles (neuropatía periférica inducida por quimioterapia, fibrosis postradioterapia, dolor postoperatorio); de otros efectos del cáncer (úlceras por presión, constipación); o debido a comorbilidades asociadas (osteoartritis). La causa más

importante de dolor es la relacionada directamente con el cáncer, contando por aproximadamente el 75% de los casos, si bien el dolor relacionado al tratamiento oncológico aporta cerca de 11% de los casos. (10)

Los mecanismos de dolor son diferentes. El dolor nociceptivo resulta de la estimulación directa de receptores de dolor por procesos inflamatorios, incluyendo el dolor somático que proviene de la piel, hueso, y tejidos blandos, y el dolor visceral que depende de la inervación de los distintos órganos internos. El dolor neuropático se origina de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial derivada del sistema nervioso periférico (típicamente como neuropatía) y del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal). El dolor en cáncer es muchas veces una combinación de los dos mecanismos. (3)

La cirugía causa lesión tisular con liberación subsecuente de múltiples mediadores inflamatorios, incluyendo histamina, bradicinina, prostaglandinas, serotonina, factor de crecimiento nervioso, leucotrienos y 5-hidroxitriptamina. Estos mediadores inflamatorios estimulan la secreción de neurotransmisores como el péptido relacionado al gen de la calcitonina, sustancia P y colecistocinina. Todas estas sustancias median o modulan numerosas vías de dolor y finalmente juegan un papel en la sensibilización periférica. Esto resulta en una disminución del umbral de activación y un mayor nivel de frecuencia de descarga basal. Estos mediadores activan nociceptores y estos impulsos viajan por fibras tipo C y A delta, con sinapsis en la lámina II y V de la médula espinal. (11)

En la médula espinal, el asta dorsal es el sitio primario de la integración de la nocicepción periférica y de las señales moduladoras descendentes (serotonina, norepinefrina, GABA, encefalina). Se transmite posteriormente el estímulo a centros encefálicos a través de los tractos espinotalámicos y espinoreticular, generando finalmente la percepción de dolor. La lámina I responde a impulsos de las fibras tipo C. La lámina V es responsable de la transmisión sináptica rápida usando neurotransmisores como el glutamato y aspartato, los cuales se unen y activan receptores AMPA (ácido amino-3-hidroxilo-5-metil-4-propiónico) y kainato. La activación de éstos inicia el cebado de los receptores NMDA. La activación del receptor NMDA en la médula espinal y centros encefálicos superiores, como el cíngulo anterior, la amígdala, y la médula rostroventral, juegan un importante

papel en la sensibilización central, en conjunción con otros mecanismos y neurotransmisores. (11)

El entendimiento de estos mecanismos de percepción y transmisión del dolor, así como el tránsito hacia el dolor crónico a través de la sensibilización central y periférica, genera que la estrategia de analgesia multimodal utilice diversos blancos terapéuticos con una combinación balanceada de analgésicos (opioides, antiinflamatorios no esteroideos), adyuvantes (gabapentina, ketamina) y técnicas regionales (analgesia peridural, bloqueos de nervios periféricos), usados de acuerdo a la historia clínica del paciente, sus comorbilidades y el tipo de cirugía realizada, con el fin de mejorar el control del dolor, disminuir la probabilidad de cronificación del mismo y reducir la incidencia de efectos adversos en comparación a la estrategia unimodal. (12)

Por otro lado, se ha demostrado que el tiempo de aplicación de la estrategia terapéutica antinociceptiva es importante. De la noción de analgesia preincisional (pre-emptive) se ha pasado a la analgesia preventiva, siendo ésta definida como la modalidad de tratamiento que se inicia antes de la cirugía y su efecto continúa en el postoperatorio, con propiedades analgésicas y antihiperalgésicas, y con mayor repercusión para la prevención de la sensibilización central y periférica. (13)

Los analgésicos son un grupo diverso de medicamentos con diferentes sitios de acción, y se ha estudiado en los últimos años la afectación que pueden tener sobre el desenlace oncológico. Muchos analgésicos producen inmunosupresión del sistema inmune innato y adaptativo. De particular interés, se ha descrito los efectos supresores sobre la función de las células NK (Natural Killer), un componente del sistema inmune innato responsable de lisar células tumorales metastásicas y es la primera defensa en contra de la diseminación maligna. Adicionalmente, los analgésicos pueden ejercer efectos negativos sobre el sistema endocrino disminuyendo aún más la respuesta inmune. (14)

La farmacoterapia opioide ha sido la base del tratamiento del dolor oncológico y quirúrgico desde que la morfina fue aislada por Serturner entre 1803 y 1805. Nuestro conocimiento de los opioides se ha expandido al refinamiento de derivados naturales (codeína, morfina), semisintéticos (oxicodona, hidrocodona) y sintéticos (fentanilo, metadona, tramadol). Se han descrito cuatro receptores opioides (μ , δ , κ) que

son expresados en el cuerpo con ligandos endógenos y exógenos en el sistema nervioso central (SNC), modulando la percepción del dolor. (14)

Se ha demostrado que además de los efectos analgésicos, los opioides disminuyen la inmunidad celular tanto en modelos humanos como animales, en estudios de exposición aguda y crónica, hallazgos resumidos en la tabla 1-1.

Tabla 1-1: Efectos inmunomoduladores y neuroendocrinos de los opioides (14)

Sistema	Estudios animales	Estudios en humanos
Inmunidad Innata	Disminución actividad células NK	Disminución actividad células NK
Inmunidad adaptativa	Aumento de la apoptosis de Linfocitos T Aumento de la atrofia tímica y esplénica	
Neuroendocrino	Respuesta variable de ACTH, CRH y cortisol a dosis y duración de exposición Aumento de secreción de GH y prolactina Aumento de secreción de TSH	Disminución de ACTH, CRH y niveles de cortisol con posible supresión suprarrenal Aumento de secreción de GH, prolactina y TSH Hiperglicemia y secreción alterada de insulina

La inmunosupresión relacionada con los opioides es probablemente no un efecto de clase pero sí un efecto específico del agente e independiente del efecto antinociceptivo. La morfina, codeína y fentanilo han demostrado ser supresores de la función de células NK. Los análisis subsecuentes de otros opioides han revelado controversias con estudios demostrando ausencia de cambios, e incluso mejoramiento de los efectos inmunológicos con metadona y buprenorfina. (14)

El receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del neurotransmisor excitador glutamato es un canal de calcio involucrado en el desarrollo de la sensibilización central de las neuronas

del asta dorsal de la médula espinal, las cuales transmiten las señales nociceptivas. Durante el potencial de membrana en reposo, el canal es bloqueado por magnesio y se encuentra inactivo. Cuando existe un cambio en ése potencial debido a la estimulación prolongada, el canal se desbloquea y permite la entrada de calcio al citosol. Este mecanismo lleva a hiperexcitabilidad neuronal y posteriormente en una reducción de la respuesta a opioides de las vías moduladoras descendentes, con manifestaciones clínicas dadas por hiperalgesia y alodinia, principalmente. (15)

La ketamina fue sintetizada por primera vez en 1962 por el químico belga Carl Stevens, y comercializada desde 1965 bajo el nombre Ketalar durante la Guerra de Vietnam con uso en militares; después fue introducida en el contexto clínico general en 1970 con la esperanza de convertirse en el anestésico intravenoso ideal, pero pronto aparecieron reportes de las reacciones adversas que producía. (16,17) Es el más potente antagonista no competitivo disponible para uso clínico del receptor NMDA a nivel de sistema nervioso central y en la médula espinal, uniéndose al sitio de fenciclidina presente en el receptor cuando los canales se encuentran en el estado activo abierto. También podría tener un segundo sitio de unión, el cual disminuye la frecuencia de apertura del canal. (18)

La presentación comercial más común es la mezcla racémica. El enantiómero S es alrededor de 4 veces más potente como analgésico que el enantiómero R debido a su mayor afinidad y selectividad al receptor NMDA. Cuando se comparan dosis equianalgésicas, el enantiómero S también se asocia a menos incidencia de efectos no deseados, como ansiedad y alteración cognitiva. (19)

La ketamina tiene otras acciones, estas incluyen interacciones con canales de calcio, unión débil a receptores opioides μ y κ , bloqueo de canales de sodio a altas dosis, efectos anticolinérgicos por la inhibición de receptores nicotínicos y muscarínicos, e inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, requiriendo vías descendentes inhibitorias intactas para producir analgesia. (20)

Los efectos analgésicos de la ketamina han sido evaluados en una amplia variedad de estudios clínicos usando diferentes regímenes y rutas de administración, obteniéndose analgesia por vía intravenosa con dosis de 1/5 a 1/10 de la utilizada para anestesia,

disminuyendo importantes efectos secundarios, y renovando su uso para el control del dolor agudo postoperatorio. En éste último, la ketamina a bajas dosis aplicada de forma perioperatoria podría reducir el consumo postoperatorio de opioides, presentando un gran potencial para el manejo de pacientes tolerantes a opioides o con antecedente de dolor crónico, tal como sucede en los pacientes con enfermedad oncológica, y quienes se benefician de disminuir la administración de medicamentos con efecto potencial sobre la progresión de la enfermedad maligna. (21–24)

1.2 Antecedentes

El uso de la ketamina en el dolor agudo postoperatorio ha sido ampliamente estudiado en diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis, sin embargo, persisten ciertos aspectos que aún están por esclarecerse, que serán detallados a continuación.

El primero, es la revisión sistemática publicada en 1999 por Schmid, et al. (25) que realizó la búsqueda a partir de la base de datos Medline desde 1966 a 1998, incluyendo estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con reporte de puntajes de intensidad del dolor, encontrando 28 publicaciones aptas para el análisis. Se estudiaron las diferentes vías de administración utilizadas en los estudios, ya sea intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC), y epidural (EP). No se realiza un meta-análisis de los estudios encontrados, sino una revisión narrativa de los hallazgos de la búsqueda. Se encuentra que las vías IV, IM y SC para el uso de ketamina como único analgésico reducen el dolor de forma significativa, en contraposición a la vía EP, pero se encuentra que su utilidad más importante es el uso de bajas dosis en asociación a anestésicos locales u opioides, dado que aumentan la duración de la analgesia, disminuyendo la dosis, y evitando los efectos adversos del antagonista NMDA. Se plantea que la ketamina más que protección analgésica en sí, tenga un efecto “antihiperalgésico”, “antialodínico” y protector de la tolerancia en cuanto al uso de opioides. No obstante, no se esclarece la dosis y vía de administración ideal, el rol del enantiómero S, la influencia en el desarrollo de dolor crónico, y la implicación de las bajas dosis sobre la función cognitiva posterior a la cirugía.

El segundo es otra revisión sistemática narrativa publicada en 2003 por Bell, et al. (26) con la intención de dilucidar la importancia del medicamento como adyuvante de los

analgésicos opioides en el tratamiento del dolor oncológico. Realizó la búsqueda en Medline, Embase, Cancerlit, Cochrane library, y se contactaron con Pfizer, el productor de Ketalar, para verificación de datos no publicados. Se incluyeron finalmente cuatro estudios aleatorizados, controlados, pero sólo dos se incluyeron, con tratamiento en el ámbito ambulatorio y de hospitalización, ninguno de forma perioperatoria. Dado la poca población obtenida y la heterogeneidad entre los mismos, no se hizo análisis cuantitativo. El opioide utilizado era la morfina. La conclusión de este estudio es que la evidencia es débil para recomendar la utilidad de la ketamina en este campo. Se actualizó esta revisión sistemática y se publicó con la Colaboración Cochrane en 2012 (27), encontrando tres estudios nuevos, pero se excluyeron por las características que presentaban. Así, persiste la incertidumbre en este campo en cuanto al papel de la ketamina y su influencia en el dolor oncológico.

El tercero es otra revisión sistemática cualitativa publicada en 2004 por McCartney, et al. (28) acerca del rol de los antagonistas del receptor NMDA (magnesio, dextrometorfan, ketamina) en analgesia preventiva para el control de dolor postoperatorio. La búsqueda fue hecha en las bases de datos Medline y Embase. Con respecto a la ketamina, se encontró en los veinticuatro estudios analizados, que lograba un efecto de analgesia preventiva en el 58%, definida como la demostración de reducción de la intensidad del dolor y el consumo de analgésicos (opioides), o las dos, por un tiempo mayor que la duración clínica de la acción del medicamento administrado.

El cuarto es la primera revisión sistemática cuantitativa en la literatura publicada en 2005, por Elia y Tramer (29), cuyo objetivo fue estudiar el papel de la ketamina en el dolor postoperatorio, el ahorro de opioides y la incidencia de efectos adversos. Las bases de datos usadas fueron Medline, Embase, CENTRAL, CINHALL, Indmed. Se incluyeron cincuenta y tres estudios, de los cuales dieciséis utilizaban la vía IV, demostrando que ésta a una dosis mediana de 0,4 mg/kg en 850 adultos, disminuyó la intensidad del dolor por escala análoga visual (0 – 10 cm) en -0,89 a las 6 h, -0,42 a las 12 h, - 0,35 a las 24 h y -0,27 a las 48 h, junto con un consumo acumulado de morfina en 24 horas de -15,7 mg. El mayor riesgo de las alucinaciones fueron en pacientes sedados o despiertos que recibieron ketamina sin benzodiacepina, con un OR de 2,32 (IC 95% 1,09 – 4,92) y número necesario para hacer daño (NNH) de 21. En los pacientes sometidos al procedimiento quirúrgico bajo anestesia general, la incidencia de alucinaciones fue baja e

independiente de la premedicación con benzodiacepina, con un OR de 1,49 (IC 95% 0,18 – 12,6) y NNH 286. La significancia clínica de estos resultados es restringida por las limitaciones de los estudios incluidos en cuanto a tamaño de la muestra, características de los controles de los estudios, la administración de benzodiacepinas, y la ausencia de relación dosis respuesta para la eficacia analgésica.

El quinto estudio publicado en 2006 realizado con la Colaboración Cochrane por Bell, et al. (21) y actualizado para el año 2010 y 2015 (éste último retirado por el grupo editorial de la publicación), es una revisión sistemática y meta-análisis. Se encontraron 37 estudios, para la reunión de 2240 participantes, con diferentes vías y tiempo de administración. Lo importante de este estudio es que demuestra que las dosis subanestésicas de ketamina reducen los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas, con ausencia o pocos efectos adversos, y con reducción de la náusea y vómito postoperatorio. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los estudios, no se establece un esquema específico de administración (dosis, tiempo, vía) para realizar una recomendación general.

El sexto estudio es publicado en 2011 por Laskowski, et al. (30), que evalúa la eficacia de la ketamina intravenosa en el dolor postoperatorio, en cirugías no realizadas bajo anestesia regional. Incluyó 47 estudios para la evaluación cuantitativa de los desenlaces y encontró que, a pesar de la heterogeneidad de los estudios en este tema, la ketamina es eficaz en disminuir la dosis de opioide y en prolongar el tiempo de la primera dosis del mismo. Así mismo, se encontró más útil en cirugías que involucraban el tórax y el abdomen superior. Ni el tiempo de la administración en relación a la incisión ni la dosis del medicamento, tuvieron un efecto importante. Por último, se encontró relación en la disminución de la incidencia de náusea y vómito postoperatorio.

El séptimo estudio es publicado en 2013 por Bredlau, et al. (31) que revisa la literatura disponible en cuanto a la evidencia del uso de la ketamina en el manejo de dolor crónico refractario de origen oncológico. Se tomaron no sólo estudios analíticos de intervención (experimentales) sino también analíticos observacionales (no experimentales). Teniendo en cuenta la limitación en la calidad de la evidencia utilizada, los autores concluyen que se puede considerar el medicamento como adyuvante.

El último estudio es publicado en 2014 por McNicol, et al. (32) que realiza un metaanálisis para encontrar la efectividad de la ketamina en la disminución de la prevalencia y severidad del dolor postquirúrgico persistente, aplicada por cualquier vía en el período perioperatorio. Los estudios presentaron alta heterogeneidad, y la vía de administración intravenosa demostró de forma estadísticamente significativa reducción en el desarrollo de dolor postquirúrgico persistente a los 3 y 6 meses.

Por otro lado, la investigación de los efectos de la ketamina en la patogénesis del cáncer ha sido limitada. Existe un estudio murino realizado con dosis anestésicas de ketamina que evidenció un efecto inmunosupresor al disminuir tanto el número como la eficacia de células NK. (33) En seres humanos, se encuentra un estudio realizado por Bentley et al (34) sugiriendo que la supresión de la actividad de las células NK al administrar dosis de ketamina de 0,5 mg/kg y 1,2 mg/kg es menor en la primera con una diferencia estadísticamente significativa en las mujeres. No obstante, aún permanece por dilucidar la verdadera implicación de la ketamina aplicada en dosis subanestésicas sobre el riesgo de recurrencia o metástasis en pacientes oncológicos.

1.3 Pregunta de investigación

En la población de pacientes adultos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas, ¿Cuál es la eficacia de la ketamina intravenosa aplicada en el perioperatorio para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, el ahorro de analgésico opioide, la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, el desarrollo de dolor crónico postoperatorio, y la incidencia de recurrencia tumoral y progresión de la enfermedad oncológica?

1.4 Justificación

El presente trabajo es importante porque, a pesar de que existen múltiples revisiones sistemáticas y meta-análisis en la población adulta general, la evidencia no es clara ni integral respecto al uso de la ketamina intravenosa en el control del dolor agudo postoperatorio en cirugías de resección primaria de neoplasias sólidas de pacientes adultos, cuya nocicepción es compleja, multifactorial, con gran repercusión en la calidad de vida tanto a corto como a largo plazo, y el estudio examina si existe eficacia

analgésica, la existencia o no de efecto ahorrador de analgésico opioide, en qué medida se afecta la ocurrencia de náusea y vómito postoperatorio, la incidencia de dolor crónico postoperatorio, y, lo más novedoso, evaluar si el hecho de aplicar este medicamento influye en el desenlace oncológico a largo plazo, en cuanto a recurrencia local y progresión de la enfermedad oncológica.

De esta manera, y más aún en el ámbito de la anestesiología, se lograría establecer una conducta delineada por la mejor evidencia actual para la adopción o no de la prescripción de ketamina intravenosa en el perioperatorio de pacientes adultos oncológicos, guiada por desenlaces a corto, mediano y largo plazo. El escenario, sin duda, es la probable aplicación de una intervención realmente asequible, sencilla y disponible, con potencial repercusión en un gran número de pacientes, que aumentan en cantidad cada día.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Evaluar la evidencia de la eficacia de la ketamina intravenosa aplicada en el perioperatorio para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de procedimientos quirúrgicos de resección primaria de neoplasias sólidas en pacientes adultos.

1.5.2 Objetivos específicos

- Calcular el efecto ahorrador de analgésico opioide.
- Valorar el perfil de seguridad y eventos adversos de la ketamina a las dosis administradas en los estudios evaluados.
- Medir el efecto sobre la incidencia de náusea y vómito postoperatorios.
- Valorar la eficacia para la reducción de la incidencia del dolor crónico postoperatorio.
- Establecer la relación sobre la recurrencia local y la progresión de la enfermedad oncológica en la población estudiada.

2. Métodos

2.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática y meta-análisis, con análisis de ensayo secuencial.

El trabajo de investigación está basado en las guías de la Colaboración Cochrane (35) y la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se realizó un protocolo para la presente investigación, cuyas directrices fueron revisadas en el año 2015. Las modificaciones y diferencias con respecto a éste se encuentran mencionadas en el capítulo 6.

2.2 Tipos de estudios

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados doble ciego, que evaluaban el efecto de la ketamina intravenosa administrada en el perioperatorio de cirugías de resección primaria de neoplasias sólidas en pacientes adultos para el control del dolor agudo postoperatorio. No se excluyeron estudios por lenguaje o estado de publicación. También se incluyeron ensayos aleatorizados por grupo (cluster) y estudios factoriales (donde al menos dos comparaciones de intervención se llevan a cabo simultáneamente).

Se excluyeron estudios de entrecruzamiento, estudios cuasi-aleatorizados, y todos los estudios no aleatorizados.

2.3 Tipos de participantes

La población evaluada son pacientes adultos (mayores a 18 años) sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias malignas sólidas, sin exclusión por técnica quirúrgica o anestésica utilizada.

2.4 Tipos de intervenciones

La intervención es la administración perioperatoria (pre, intra, o postoperatoria) de ketamina intravenosa, con respecto a otros tratamientos analgésicos o placebo (con o sin medicación de rescate). Se incluyeron todas las variaciones de dosificación, frecuencia y duración de la administración, así como las intervenciones que combinaron ketamina con otro tratamiento si éste mismo tratamiento, sin la ketamina, fue administrado al grupo de control. Así mismo, si el diseño del estudio es factorial, se incluyó si no hubo sospecha de interacción entre los tratamientos.

2.5 Tipos de medidas de desenlace

2.5.1 Desenlaces primarios

La eficacia analgésica de la ketamina, medida tanto en reposo como en movimiento, tal como la definen los autores del estudio, usando la escala visual análoga del dolor (EVA, 0 – 10 cm o 0 – 100 mm), la escala de calificación numérica o verbal. Todas las escalas se convirtieron a una escala de 0 a 100 mm similar a la usada en la EVA. Se seleccionaron los puntos de medición a las 6, 12 y 24 horas posteriores a la cirugía.

2.5.2 Desenlaces secundarios

- El efecto ahorrador de opioide de la ketamina, medido por la dosis de opioide de “rescate”, administrada por cualquier vía, a las 3, 6, 12 y 24 horas posterior a la cirugía, y la dosis acumulada durante las primeras 24 y 48 horas.
- Proporción de participantes con náusea y vómito postoperatorio hasta las 24 horas posteriores a la cirugía, o la proporción de pacientes tratados con antieméticos.
- Complicaciones posteriores a la intervención o efectos adversos, particularmente alucinaciones, estado confusional, crisis hipertensiva, arritmias cardíacas, nistagmus, vértigo, reportada como una proporción de los participantes, y que se presenten durante las 24 horas posterior a la intervención.
- Desarrollo de dolor crónico o persistente postoperatorio, medido como cualquier dolor en el sitio quirúrgico, sea este incapacitante o no, y que se compruebe su presencia a

los 3, 6 y 12 meses posteriores al procedimiento quirúrgico, siendo reportado como la proporción de pacientes con esta condición en los puntos de tiempo dados.

- Recurrencia y progresión de la enfermedad oncológica (recurrencia local, recurrencia en la herida quirúrgica, metástasis a distancia), tanto a corto plazo (dentro de los primeros 6 meses) como a largo plazo (mayor a 6 meses). Reportada como la proporción de participantes en los que se compruebe la evolución de la enfermedad oncológica.

2.6 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios

2.6.1 Búsquedas electrónicas

La búsqueda se realizó para identificar estudios clínicos aleatorizados publicados y no publicados, sin restricción de idioma, en las siguientes bases de datos: CENTRAL (Cochrane Central Registry of Controlled Trials, enero 2016), MEDLINE a través de Pubmed (1966 a enero de 2016), EMBASE (Excerpta Medica Database, 1966 a enero de 2016), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, 1982 a enero de 2016).

Se combinaron los términos de búsqueda con la estrategia de búsqueda altamente sensible para identificación de estudios clínicos controlados aleatorizados, como lo recomienda el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (35). Se adaptaron los términos a cada una de las bases de datos teniendo como punto de partida la estrategia utilizada en MEDLINE. Las diferentes combinaciones de términos se encuentran especificados en el Anexo A.

2.6.2 Búsqueda en otras fuentes

Se realizó búsqueda de la información a mano, revisando las listas de referencia en los estudios primarios, artículos de revisión sistemática y narrativa, para encontrar bibliografía adicional.

No hubo restricción de idioma para la búsqueda con el fin de hallar todos los estudios relevantes disponibles.

2.7 Recolección de la información y análisis

2.7.1 Selección de los estudios

Dos autores realizaron de forma independiente el tamizaje de los títulos y resúmenes de los estudios potencialmente elegibles de acuerdo a la búsqueda realizada, codificándolas en dos categorías: “rescatable” (elegible o potencialmente elegible/confuso) y “no rescatable” para excluir estudios irrelevantes. Posteriormente, se tomaron los textos completos de los estudios rescatables y dos autores extrajeron la información de acuerdo a un formato prediseñado. Se identificaron aquéllos coherentes con los criterios de inclusión para ser analizados posteriormente. Se enfatiza el hecho que sólo se tuvieron en cuenta los ensayos clínicos con pacientes únicamente oncológicos, es decir, cuando había población de pacientes quirúrgicos oncológicos y no oncológicos, tales publicaciones fueron excluidas. Se resolvieron los desacuerdos por discusión y acuerdo entre los autores.

Se identificaron y excluyeron duplicaciones del mismo estudio. Si un reporte de estudio contenía información insuficiente para su inclusión, se contactó al autor principal del estudio.

Los revisores no estuvieron cegados a los detalles de las referencias obtenidas en el proceso de selección.

2.7.2 Extracción de la información y manejo

Los autores que evaluaron los textos completos de los estudios, realizaron de forma independiente la extracción de las siguientes características:

- Métodos: Diseño del estudio, duración del estudio, número de centros del estudio y localización, logística, pérdidas de seguimiento, fecha del estudio.

-
- Participantes: Número, edad media, rango de edad, género, localización del tumor, estadio del tumor, estado físico ASA, criterios de inclusión, criterios de exclusión.
 - Intervenciones: Intervención, comparación, intervenciones concomitantes.
 - Desenlaces: Desenlaces primarios y secundarios especificados y recolectados, puntos de tiempo reportados.
 - Notas: Financiamiento del ensayo, conflictos de interés de los autores.

2.7.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La valoración del riesgo de sesgo para cada estudio se obtuvo mediante la aplicación de los criterios proporcionados en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (35), de acuerdo a los siguientes dominios:

- Generación aleatoria de la secuencia.
- Ocultamiento de la asignación.
- Cegamiento de los participantes y del personal que realiza la intervención.
- Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces.
- Datos de desenlaces incompletos.
- Publicación selectiva de los resultados.
- Otras fuentes de sesgo.

Se juzgó el estudio como de bajo riesgo de sesgo si existía un riesgo bajo en todos los dominios. Si, por el contrario, el riesgo fue alto en alguno de los dominios o no se pudo establecer con claridad, se clasificó en alto riesgo/confuso.

Cuando la información del riesgo de sesgo se relacionó con información no publicada o a correspondencia con el investigador del estudio, se anotó en la tabla de “riesgo de sesgos” en la revisión.

2.7.4 Medidas de efecto de la intervención

Para los desenlaces dicotómicos, se escogió el riesgo relativo (RR) como la medida de efecto preferida, con los intervalos de confianza del 95%. Si era relevante, se calculó el número necesario para tratar (NNT) para un efecto benéfico y el número necesario para hacer daño (NNH) para un evento adverso.

Para los desenlaces continuos, se escogió la diferencia de medias (MD) cuando las escalas de medición fueron similares (intensidad de dolor, efecto ahorrador de opioide en mg equivalentes de morfina). Si las escalas son diferentes, se utilizó la diferencia de medias estandarizadas (SMD), con el cálculo respectivo del intervalo de confianza del 95%. Se trataron los desenlaces ordinales y las escalas de medición como variables continuas.

2.7.5 Cuestiones de la unidad de análisis

Con el fin de evitar un error de la unidad de análisis, se tuvo precaución con los estudios que no presentaban un diseño “estándar”, es decir, donde se establezca una medida para cada desenlace de cada participante en un estudio de dos brazos. Para cualquier diseño diferente, se tuvo en cuenta en el análisis el nivel al cual se llevó a cabo la aleatorización.

Cuando los estudios presentaron múltiples brazos de tratamiento, se intentó combinar grupos para crear una sola comparación. Pero si la combinación no fue significativa, se juzgó la relevancia de todos los grupos de tratamiento para revisión. Si uno o más de los brazos no fueron relevantes, se excluyeron del análisis, y se explicó este proceso en la revisión, así como la posibilidad de que esto produzca sesgo en el resultado.

2.7.6 Resolviendo la información faltante

Se contactaron a los investigadores para verificar las características y datos clave del estudio y obtener la información numérica faltante de un desenlace cuando fue posible.

Si no se logró obtener esta información, se consideró la mediana como la media, y se calcularon la desviación estándar a partir del error estándar, el rango intercuartil o los valores de P, de acuerdo a lo estipulado en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (35), evaluando el impacto de la inclusión de esos estudios en un análisis de sensibilidad. Si no se pudo calcular la desviación estándar, se tuvo en cuenta asignándole la mayor desviación estándar entre los estudios incluidos en el desenlace, con la precaución que este método disminuyó el peso de los estudios en el meta-análisis y ocasionó el desvío de la tendencia al no efecto para la MD.

2.7.7 Evaluación de la heterogeneidad

Se usó el estadístico I^2 para medir la heterogeneidad de los estudios incluidos en cada análisis. Si se identificó heterogeneidad significativa, mayor a 50% de acuerdo al Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (35), se realizó un análisis de sensibilidad posterior. .

2.7.8 Evaluación del sesgo de publicación

Se intentó en la medida de lo posible contactar los autores de los estudios para conseguir la información de desenlaces no disponibles. Cuando esto no fue posible, y la información faltante ocasionó un sesgo importante, se exploró el impacto de incluir estos estudios en la evaluación general usando el análisis de sensibilidad.

2.7.9 Análisis de sensibilidad

Para clarificar si los hallazgos del meta-análisis fueron robustos en cuanto a las decisiones arbitrarias tomadas durante el proceso de revisión, se desarrollaron varios análisis de sensibilidad coherentes con la información disponible.

- Exclusión de estudios con riesgo de sesgo alto/confuso.
- Cambio de la medida del efecto de la intervención (por ejemplo, OR en vez de RR), en el caso de heterogeneidad significativa ($I^2 > 50\%$).

- Método de recortar y rellenar para identificar y corregir el sesgo de publicación evidenciado en una asimetría en el gráfico de embudo.

2.7.10 Síntesis de la información

Se desarrollaron análisis usando el programa Review Manager, versión 5.3.5.

2.7.11 Análisis adicionales

Se llevó a cabo un análisis de ensayo secuencial debido a que los meta-análisis tienden a generar errores tipo I, donde se generan falsos positivos cuyos hallazgos son debido al azar, más que a un efecto propio de la intervención. Por otro lado, pueden ocurrir errores tipo II, producto de la falta de poder estadístico y precisión. De esta manera, cuando un meta-análisis tiene un número pequeño de estudios, los errores aleatorios pueden conducir a hallazgos que distan de la realidad. El tamaño de información requerido (número necesario de participantes necesario para detectar o rechazar el efecto de una determinada intervención) y los límites de monitoreo secuencial (evaluación de la significancia estadística previo a que sea alcanzado el tamaño de información) fueron calculados para estimar el nivel de evidencia de la intervención. (36)

El tamaño de información requerido se derivó usando la fórmula: $TI = 2 \times (Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \times 2 \times \sigma^2 \times \delta^2$, donde $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ y $Z_{1-\beta}$ son los cuartiles $(1-\alpha/2)$ y $(1-\beta)$ de una distribución normal estándar. En el análisis de variables continuas, δ denotaba un estimado de la diferencia real entre las medias de los dos grupos de intervención, y σ^2 la varianza asociada. (37) Se utilizaron los límites de monitoreo de ensayo secuencial de O'Brien-Fleming. (38)

Se realizaron los análisis considerando un riesgo de error tipo I de 5% y de error tipo II de 10% (90% de poder). En cuanto al desenlace de dolor, se asumieron los siguientes parámetros de acuerdo a un estimado de relevancia clínica: MD = -10 (EVA 0 – 100 mm) y desviación estándar de 20, usado previamente en un estudio de dolor agudo postoperatorio. (39) Para el consumo acumulado de opioide en mg equivalentes de morfina se tuvo en cuenta el resultado del meta-análisis de Bell, et al. (21), con los siguientes datos: MD = -15.96 mg, desviación estándar = 3.72.

Se calcularon los tamaños de información y se construyeron los límites de monitoreo secuencial usando el software TSA – Trial Sequential Analysis Viewer v0.9.5.5 Beta (Copenhagen Trial Unit). No se tuvieron en cuenta estudios con alto riesgo de sesgo. Todos los tamaños de información fueron ajustados a una heterogeneidad elevada usando el estimado de diversidad D^2 , con un valor de 75%. (37)

Los resultados del análisis de ensayo secuencial se encuentran en gráficas con varios componentes. Las curvas Z (color azul) se construyeron con la adición de cada ensayo de acuerdo a la fecha de publicación. Los valores de Z en la parte superior del eje de las ordenadas indican beneficio de la intervención, mientras los que se encuentran en la mitad inferior muestran daño. El cruzamiento por las curvas de los dos límites (color verde) para $Z=+1.96$ y $Z=-1.96$ genera la generación de un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.05$). Las líneas con pendiente negativa, representan los límites de monitoreo de ensayo secuencial, y las que presentan pendiente positiva, los límites de futilidad. Los límites de monitoreo cuantifican el riesgo de error aleatorio en cualquier etapa del meta-análisis y son conservadores en las etapas tempranas cuando existen grandes fluctuaciones. Como resultado del error aleatorio y la heterogeneidad el cruzamiento por tales límites son necesarios para obtener evidencia confiable. (38,39)

3.Resultados

3.1 Descripción de los estudios encontrados

La búsqueda sistemática arrojó 101 estudios en total, posterior a la eliminación de los resultados duplicados. Se seleccionaron 48 publicaciones en texto completo para evaluar la elegibilidad para su análisis posterior, como se muestra en las siguientes tablas 3-1 a 3-4, y el diagrama de flujo prisma en la figura 3-1.

Tabla 3-1: Estudios no rescatables

Kawana 1987 (40)	Administración peridural de ketamina
Lauretti 1996 (41)	Vaginoplastia
Tverskoy 1996 (42)	Herniorrafia inguinal uni o bilateral
Javery 1997 (43)	Microdiscectomía
Stubhaug 1997 (44)	Trasplante renal
Mathissen 1999 (45)	Colecistectomía por laparoscopia
Suzuki 1999 (46)	Cirugía ambulatoria (Herniorrafia, superficial)
Tan 1999 (47)	Administración peridural de ketamina
Azevedo 2000 (48)	Administración transdérmica de ketamina
Chia 2000 (49)	Administración peridural de ketamina
Kathirvel 2000 (50)	Administración subaracnoidea de ketamina. Braquiterapia.
Kirdemir 2000 (51)	Administración peridural de ketamina
Menigaux 2000 (52)	Cirugía ortopédica
Himmeseher 2001 (53)	Artroplastia de rodilla
Lauretti 2001(54)	Administración peridural de ketamina
Menigaux 2001 (55)	Artroscopia de rodilla
Papaziogas 2001 (56)	Endoscopia digestivas
Subramanian 2001	Administración peridural de ketamina

(57)	
Subramanian 2001 (58)	Administración peridural de ketamina
Jaksch 2002 (59)	Artroscopia de rodilla
Zohar 2002 (60)	Administración por instilación en la herida de ketamina
Kwok 2004 (61)	Cirugía ginecológica laparoscópica
Chaparro 2005 (62)	Mamoplastia de aumento
Castro 2005 (63)	Administración peridural de ketamina
Aveline 2006 (64)	Cirugía de columna
Torres 2006 (65)	Procedimiento gineco-obstétrico
Wang 2006 (66)	Administración peridural de ketamina
Galindo 2008 (67)	Colecistectomía laparoscópica
Gottshalk 2008 (68)	Administración peridural de ketamina. Cirugía pancreática.
Krishna 2008 (69)	Ketamina intratecal. Ortopedia.
Sveticic 2008 (70)	Cirugía ortopédica
Wilson 2008 (71)	Administración peridural de ketamina, amputación
Yamauchi 2008 (72)	Cirugía de columna cervical
Ozbakis 2009 (73)	Artroscopia de rodilla
Ayoglu 2010 (74)	Aplicación intraarticular de ketamina
Hadi 2010 (75)	Artrodesis de columna
Reza 2010 (76)	Cesárea
Ysasi 2010 (77)	Cirugía de revascularización miocárdica
Safavi 2011 (78)	Colecistectomía por laparotomía
Subramanian 2011 (79)	Cirugía de columna
Abrishamkar 2012 (80)	Artrodesis lumbar
Bilgen 2012 (81)	Cesárea
Guará 2012 (82)	Aplicación intraarticular de ketamina
Pacreu 2012 (83)	Artrodesis lumbar
Atashkoyi 2013 (84)	Cirugía diagnóstica ginecológica
Barreveld 2013 (85)	Cirugía no oncológica
Cunha 2013 (86)	Colecistectomía laparoscópica
Khezri 2013 (87)	Ketamina intratecal, cesárea

Nitta 2013 (88)	Cirugía de columna
Song 2013 (89)	Cirugía de columna lumbar
Cengis 2014 (90)	Artroplastia de rodilla
Jabbour 2014 (91)	Cirugía de escoliosis
Martínez 2014 (92)	Pregabalina y ketamina. Artroplastia de cadera.
Woo 2014 (93)	Cirugía artroscópica de hombro

Tabla 3-2: Estudios excluidos

Sadove 1971 (94)	Escala de dolor inapropiada. No especifica tipo de cirugía.
Joachimsson 1986 (95)	Escala de dolor inapropiada. Pacientes bajo ventilación controlada.
Edwards 1993 (96)	No especifica tipo de cirugía
Holthusen 2002 (97)	Comparación de mezcla de morfina, ketamina y clonidina
Taura 2003 (98)	Cegamiento no claro. Diferentes dosis de morfina.
Weinbraum 2003 (99)	Aleatorización por días alternativos
Dullenkopf 2009 (100)	Cirugía general y ortopédica no especificada
Colombani 2008 (101)	Escala de dolor inapropiada. No especifica cantidad de consumo de morfina.

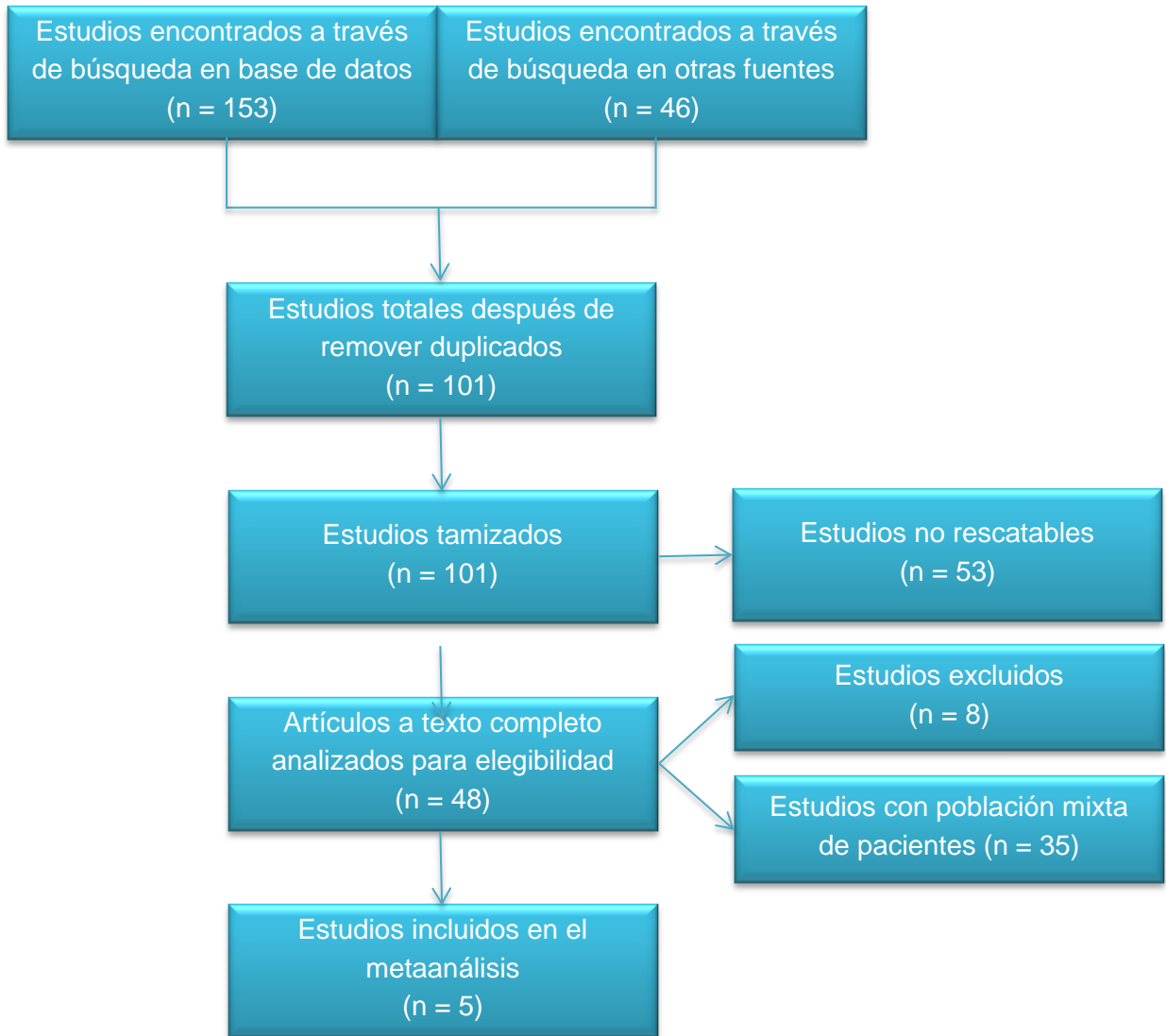
Tabla 3-3: Estudios con pacientes oncológicos no analizados aisladamente en la publicación original

Tverskoy 1994 (102)	Histerectomía abdominal total
Ilkjaer 1998 (103)	Nefrectomía
Adriaenssens 1998 (104)	Laparotomía para cirugía gastrointestinal, urológica y ginecológica
Hercocock 1999 (105)	Histerectomía abdominal total
Dahl 2000 (106)	Histerectomía abdominal total
Burstal 2001 (107)	Histerectomía abdominal total
Lehmann 2001 (108)	Cirugía proctológica
Reeves 2001 (109)	Cirugía abdominal mayor
Guignard 2002 (110)	Cirugía abdominal mayor
Murdoch 2002 (111)	Histerectomía abdominal total
Unlugenc 2002 (112)	Cirugía abdominal mayor

Guillou 2003 (113)	Cirugía abdominal mayor
Kararmaz 2003 (114)	Nefrectomía
Unlugenc 2003 (115)	Cirugía abdominal mayor
Argiriadou 2004 (116)	Cirugía abdominal mayor
Kakinohana 2004 (117)	Cirugía de abdomen superior
Snijdelaar 2004 (118)	Prostatectomía radical
Lavand'homme 2005 (119)	Cirugía abdominal mayor
Suzuki 2006 (120)	Toracotomía con especificación de las causas
Michelet 2007 (121)	Toracotomía sin especificación de las causas
Aubrun 2008 (122)	Cirugía ginecológica mayor con especificación de causas
Nesher 2008 (123)	Revascularización miocárdica y resección neoplasia pulmonar
Zakine 2008 (124)	Cirugía abdominal mayor
Dualé 2009 (125)	Toracotomía sin especificación de las causas
Nesher 2009 (126)	Revascularización miocárdica y resección neoplasia pulmonar
Nouzori 2010 (127)	Cirugía abdominal mayor
D'Alonzo 2011 (128)	Toracotomía con especificación de las causas
Rakhman 2011 (129)	Resección de tumor, aplicación de ketamina IM
Ryu 2011 (130)	Toracotomía con especificación de las causas
Joseph 2012 (131)	Toracotomía sin especificación de las causas
Yalcin 2012 (132)	Histerectomía abdominal total
Mendola 2012 (133)	Toracotomía con especificación de las causas
Redondo 2013 (134)	Cirugía abdominal mayor
Vosoughin 2013 (135)	Cirugía laparoscópica ginecológica
Tena 2014 (136)	Cirugía de resección pulmonar

Tabla 3-4: Estudios incluidos de pacientes oncológicos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas

Aida 2000 (137)	Gastrectomía
De Kock 2001 (138)	CA de recto
Xie 2003 (139)	Gastrectomía
Kollender 2008 (140)	Pacientes ortopédicos oncológicos
Yazigi 2012 (141)	Lobectomía por cáncer pulmonar

Figura 3-1: Diagrama de flujo PRISMA

3.2 Extracción de información y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos y el análisis de riesgo de sesgo para cada uno de ellos se detallan a continuación. En cada uno de ellos, se resalta los grupos que se compararon para el análisis cuantitativo. Es de resaltar que no hubo estudios que

presentaran alto riesgo de sesgo de acuerdo a las herramientas de la Colaboración Cochrane mencionadas previamente.

Aida 2000 (137)	
Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 121. Gastrectomía distal o total.
Intervención	<p>1. Morfina EP y SSN IV (30)</p> <p>2. Ketamina IV y SSN EP (29)</p> <p>3. Morfina EP y ketamina IV (31)</p> <p>4. SSN EP y SSN IV (31)</p> <p>Morfina epidural: 0.06 mg/kg bolo 40 min antes de incisión, 0.02 mg/kg/h en infusión EP</p> <p>Ketamina IV: 1 mg/kg 10 min antes de incisión, 0.5 mg/kg/h in infusión IV</p> <p>En pacientes con morfina, naloxona 0.008 mg/kg fue administrada</p> <p>PCA pop: Morfina EP 0.2mg c/15 min</p>
Desenlaces	Intensidad del dolor (EVA), máximo dolor en 48 h, consumo de morfina PCA
Notas	El artículo sólo reporta las gráficas de los resultados.
Riesgo de sesgo	Bajo riesgo en todos los dominios

De Kock 2001 (138)	
Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 100. Resección de adenocarcinoma de recto
Intervención	<p>1. Placebo en los mismos tiempos de aplicación de ketamina</p> <p>2. 30 min antes de la incisión: ketamina bolo 0,25 mg/kg IV + infusión 0,125 mg/kg/h IV hasta el término de la cirugía</p> <p>3. 30 min antes de la incisión: ketamina bolo 0,5 mg/kg IV +</p>

	<p>infusión a 0,25 mg/kg/h hasta el término de la cirugía</p> <p>4. Ketamina EP bolo 0,25 mg/kg + infusión a 0,125 mg/kg/h hasta el término de la cirugía</p> <p>5. Ketamina EP bolo 0,5 mg/kg + infusión a 0,25 mg/kg/h hasta el término de la cirugía</p>
Desenlaces	Intensidad del dolor (EVA), área de hiperalgesia, dolor postoperatorio residual a las 2 semanas, 1 mes, 6 meses, 1 año, número acumulado de demandas de morfina por PCA efectivas y realizadas.
Notas	Se tuvo en cuenta sólo el grupo de intervención 3 debido a que fue el que mostró los resultados estadísticamente significativos en el estudio.
Riesgo de sesgo	Bajo riesgo en todos los dominios

Xie 2003 (139)	
Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 45. Gastrectomía parcial
Intervención	<p>1. Bolo preincisional de ketamina de 0,5 mg/kg IV</p> <p>2. Bolo preincisional de ketamina de 0,5 mg/kg EP</p> <p>3. Control SSN 0.9% 10 mL EP</p>
Desenlaces	Intensidad del dolor (EVA), consumo de morfina.
Notas	Ninguna
Riesgo de sesgo	Bajo riesgo en todos los dominios

Kollender 2008 (140)	
Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 57. Resección de tumores ortopédicos oncológicos con compromiso de tejidos blandos.

Intervención	1. PCA de morfina bolo 1,5 mg IV con tiempo de bloqueo de 7 min 2. PCA de morfina bolo 1,5 mg IV + ketamina 5 mg con tiempo de bloqueo de 7 min
Desenlaces	Intensidad del dolor (EVA), sedación subjetiva, consumo de analgesia a horario, número de demandas de PCA solicitadas, evaluación de funcionalidad por fisioterapia en el primer y tercer día postoperatorios
Notas	Ninguna
Riesgo de sesgo	Bajo riesgo en todos los dominios

Yazigi 2012 (141)	
Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 60. Toracotomía para lobectomía pulmonar por cáncer.
Intervención	Todos los pacientes: Bloqueo de nervio intercostal con bupivacaína + paracetamol y ketoprofeno IV 1. Ketamina bolo IV preincisional de 0,1 mg/kg + infusión a 0,05 mg/kg/h hasta la culminación de la cirugía 2. Placebo con los mismos volúmenes de la solución de ketamina.
Desenlaces	Intensidad del dolor (EVA) tanto estático como dinámico, requerimiento de analgesia de rescate con morfina, sedación por escala de Ramsay, efectos adversos psicómiméticos.
Notas	Ninguna
Riesgo de sesgo	Bajo riesgo en todos los dominios

3.3 Síntesis de la información cuantitativa

3.3.1 Desenlace primario: Eficacia analgésica de la ketamina

La eficacia analgésica de la ketamina se evaluó con los 5 estudios, con una población en el grupo de intervención de 120 pacientes, y en el grupo de control 124 pacientes. No se

obtuvo la suficiente información para realizar la comparación con intensidad de dolor en movimiento o dinámico.

Figura 3-2: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 6 horas postoperatorio

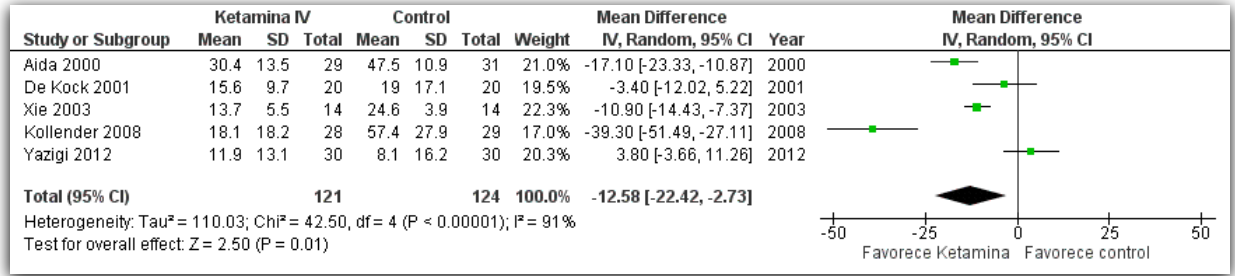


Figura 3-3: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 12 horas postoperatorio

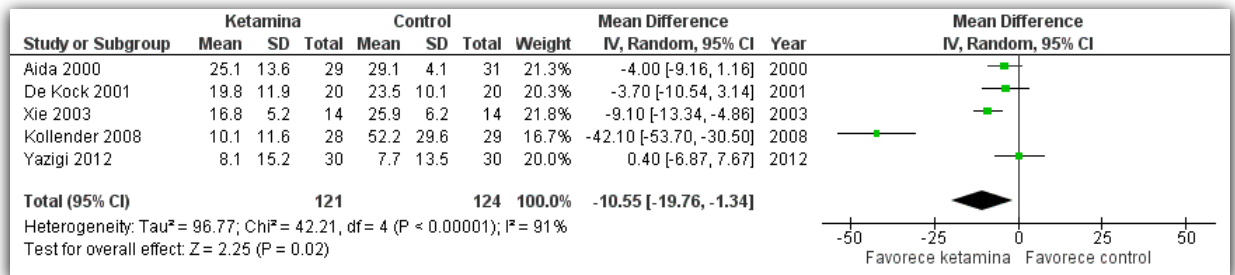
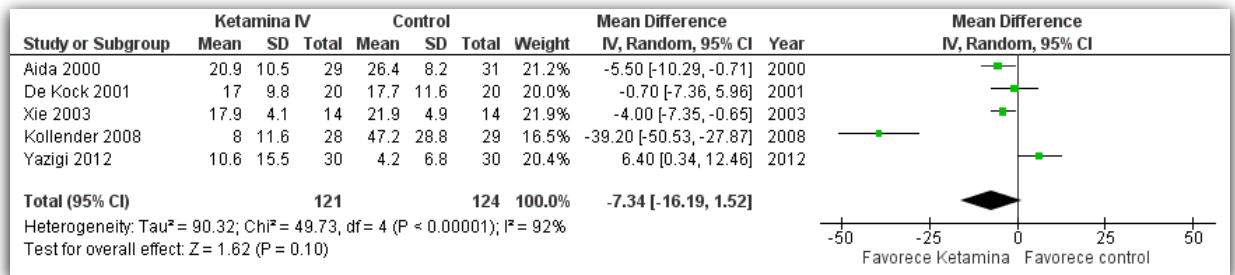


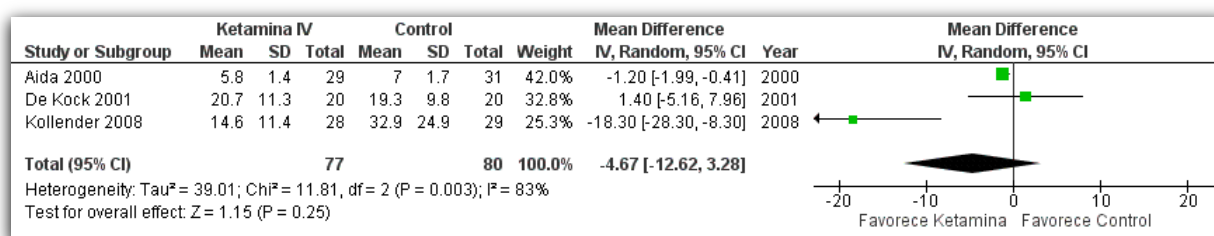
Figura 3-4: Meta-análisis: Intensidad del dolor en reposo a las 24 horas postoperatorio



3.3.2 Desenlace secundario: Efecto ahorrador de opioide

Este desenlace no se pudo realizar con la comparación de todos los estudios, principalmente porque el punto de medición no fue homogéneo en todos los estudios, por lo que se tuvo en cuenta el que era reportado con mayor frecuencia en ellos, que era el consumo acumulado en las primeras 24 horas.

Figura 3-5: Meta-análisis Consumo acumulado de morfina (mg) en las primeras 24 horas del postoperatorio



3.3.3 Desenlace secundario: Náusea y vómito postoperatorio

Los ensayos utilizados no reportan adecuadamente la incidencia de náusea y vómito postoperatorio para realizar una adecuada síntesis cuantitativa. Sin embargo, en los estudios de De Kock, et al. (138) y Yazigi, et al. (141) se reportó una baja incidencia en todos los grupos de este efecto adverso.

3.3.4 Desenlace secundario: Desarrollo de dolor crónico o persistente postoperatorio

El único estudio que evalúa este desenlace en el contexto de toracotomía es el de De Kock, et al. (138) donde se encontró que el grupo que recibía la dosis subanestésica mayor de forma intravenosa lograba una disminución estadísticamente significativa de dolor residual a las 2 semanas, 1 mes y 6 meses.

3.3.5 Desenlace secundario: Recurrencia y progresión de la enfermedad oncológica

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace en la búsqueda realizada.

3.3.6 Desenlace secundario: Eventos adversos relacionados con la intervención

Los estudios incluidos para la síntesis cuantitativa mencionaban que los efectos adversos secundarios a la administración de la ketamina intravenosa no diferían de forma significativa con respecto al grupo control utilizado. De esta manera, la presencia de alucinaciones, pesadillas o puntajes de sedación más bajos no tuvieron una mayor proporción en el grupo de intervención, (138–141) y tampoco los cambios hemodinámicos y de oxigenación (pulsioximetría) fueron diferentes entre los dos grupos. (140,141)

3.4 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad involucrando los estudios en diferentes combinaciones debido a la significativa heterogeneidad encontrada. Sin embargo, los resultados no tuvieron modificación en cuanto a la magnitud del resultado, y el estadístico I² persistió mayor a 75%.

El modelo de efectos aleatorios fue utilizado para analizar la información debido a la heterogeneidad clínica asumida por las características de las poblaciones, intervenciones y aplicación en los estudios incluidos.

3.5 Análisis de ensayo secuencial

El análisis de ensayo secuencial para intensidad de dolor a las 6, 12 y 24 horas postoperatorio se realizó con los presunciones mencionadas ($\alpha=5\%$, $\beta=10\%$, MD=-10, DE=20, $D^2=75\%$), reveló un tamaño de información requerido de 676, con curvas Z siempre en el lado de beneficio de la intervención, pero sin cruzar los límites de significancia estadística, como se muestra en las figuras 3-6, 3-7 y 3-8.

Figura 3-6: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 6 horas postoperatorio

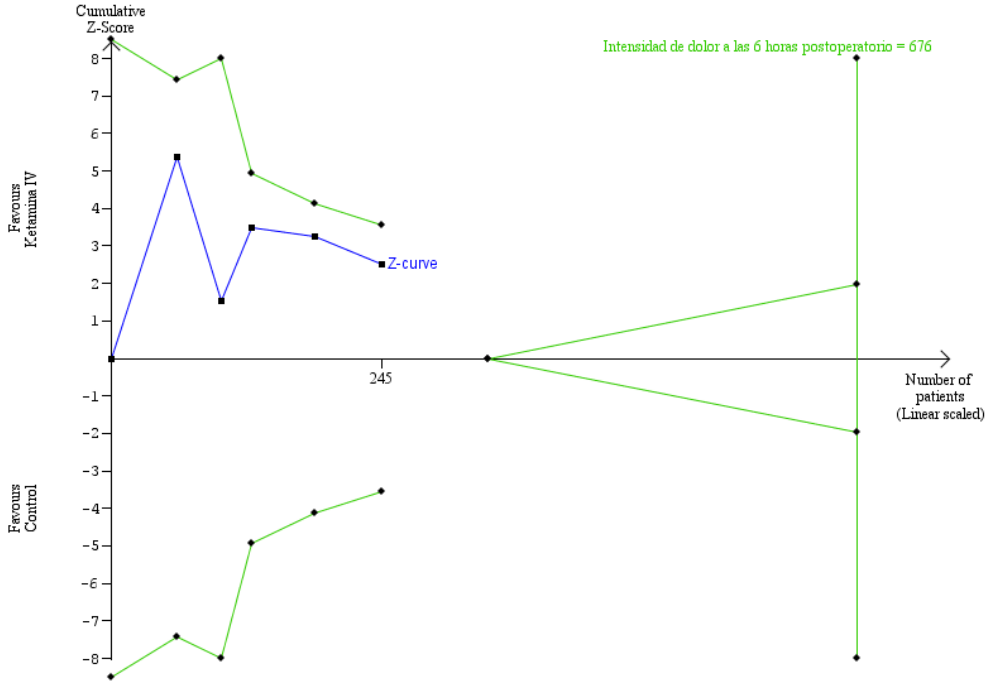


Figura 3-7: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 12 horas postoperatorio

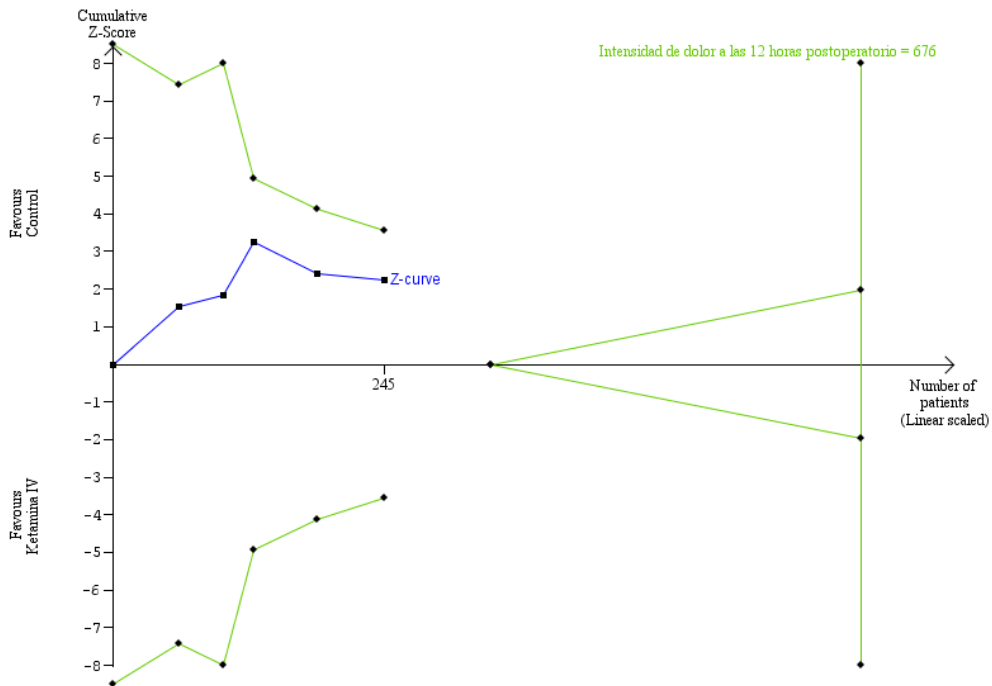
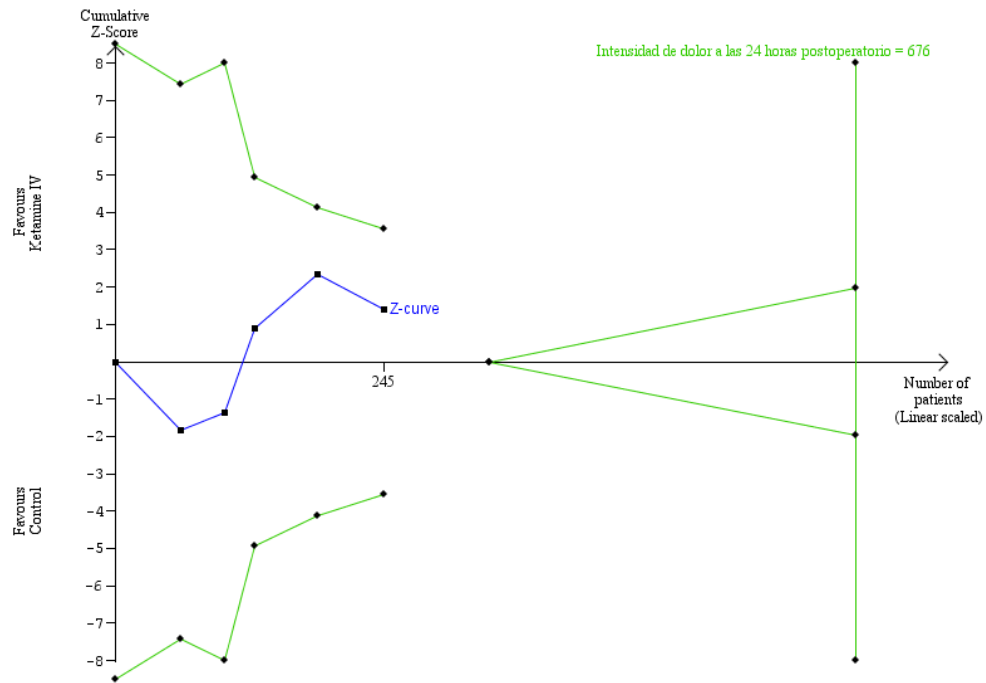


Figura 3-8: Análisis de ensayo secuencial intensidad de dolor en reposo a las 24 horas postoperatorio



El análisis de ensayo secuencial para el consumo acumulado de opioide postoperatorio en mg de morfina ($\alpha=5\%$, $\beta=10\%$, $MD=-15.96$ mg, $DE=3.72$, $D^2=75\%$), no se pudo realizar adecuadamente. Se llevaron a cabo los cálculos de los parámetros tanto referidos con el resultado de un meta-análisis previo (21) y los derivados al sólo tener en cuenta los estudios de mayor peso en éste meta-análisis. Sin embargo, en las dos oportunidades, quizás por la diferencia en el tipo de población, intervención y contexto clínico, entre tal estudio y el presente, no generaba la posibilidad de comparación y el programa no podía calcular los límites de monitoreo específicos.

4. Discusión

La presente revisión sistemática encontró cinco ensayos clínicos aleatorizados que cumplían adecuadamente los criterios de inclusión, aunque con un número reducido de pacientes para la realización de la síntesis cuantitativa de los resultados. Es necesario resaltar, tal como se evidenció en el proceso de búsqueda de la información, existe un número importante de ensayos con población mixta (pacientes no oncológicos y oncológicos) que podría ser revisada adicionalmente para proveer resultados más robustos.

La administración de ketamina intravenosa en pacientes oncológicos llevados a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas disminuye la intensidad de dolor agudo postoperatorio a las 6 horas (MD -12.58 mm, IC 95% -22.42 a -2.73) y 12 horas (MD -10.55 mm, IC 95% -19.76 a -1.34) después de la intervención. Sin embargo, a las 24 horas, no se encontró efecto benéfico en cuanto a alivio del dolor. La diferencia clínica en población, dosis y esquema de administración, que varía de forma importante entre los estudios, también tiene un efecto sobre la gran heterogeneidad que se halló en el análisis cuantitativo, siendo siempre mayor a 75%, y que no se logró disminuir o controlar con la realización del análisis de sensibilidad.

El efecto ahorrador de opioide no presentó una diferencia estadísticamente significativa en el postoperatorio a las 24 horas, con una importante heterogeneidad asociada, hallazgo que había sido pertinente y significativo en meta-análisis anteriores. (21) No se pudo realizar análisis cuantitativo de los otros desenlaces, sin embargo, no parece haber una disminución en la náusea y vómito postoperatorio en el grupo poblacional analizado y sólo un estudio encontró relación con disminución del dolor persistente y crónico postoperatorio en pacientes con neoplasia llevados a toracotomía. (138) Infortunadamente, ninguno de los estudios analizó el desenlace de recurrencia tumoral y progresión de la enfermedad oncológica.

El análisis de ensayo secuencial demostró que para el desenlace de intensidad de dolor agudo postoperatorio a las 6, 12 y 24 horas, no se cuenta con el número de pacientes suficiente para alcanzar el tamaño de muestra requerido, y que al observar los límites de monitoreo, tanto de efecto benéfico, daño y futilidad, no hay cruzamiento con la curva Z. Por lo tanto, aún queda camino para investigar el verdadero papel de la ketamina en el control analgésico de la población de pacientes oncológicos.

Los estudios encontrados, reportaron una baja incidencia de efectos adversos relacionados con la intervención, sin que hubiera diferencia con el grupo control, aunque este punto puede estar sesgado por el bajo tamaño de muestra.

El estudio tiene varias limitaciones. Primero, la gran heterogeneidad en el análisis cuantitativo limita la calidad de la evidencia debido a inconsistencia, sin poder ser explicada adecuadamente con el análisis de sensibilidad posterior. Segundo, los tamaños de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos genera la posibilidad que los efectos del tratamiento sean subestimados o sobrestimados. Tercero, no es claro cuál es la dosis óptima y el esquema de administración de ketamina intravenosa adecuado para realizar una recomendación.

La implicación para la práctica incluye el balance riesgo – beneficio de la intervención. En este punto, la ketamina intravenosa es una intervención accesible, pero dado que hasta el momento no está claro la significancia estadística en la reducción de la intensidad del dolor agudo postoperatorio en pacientes oncológicos llevados a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas, no hay un efecto ahorrador de opioide asociado, no hay evidencia que soporte la implicación en el desenlace de la enfermedad maligna, y no se reportan efectos adversos relevantes en los estudios incluidos, actualmente se puede decir que en el contexto de la aplicación de analgesia multimodal, el papel de este medicamento no está dilucidado completamente, no se debería usar de forma rutinaria y su administración debe ser considerada cuando otras medidas analgésicas con mayor eficacia estén contraindicadas o no logren tener un efecto analgésico apropiado en un paciente en particular.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

La intervención estudiada consistente en la administración de ketamina intravenosa administrada en el perioperatorio a pacientes con cáncer sometidos a resección primaria de neoplasias sólidas, presenta una evidencia limitada para sustentar su eficacia analgésica en el período postoperatorio temprano. De la misma manera, no hay evidencia óptima respecto al efecto ahorrador de opioide, a la reducción de náusea y vómito postoperatorio, al control del dolor persistente y crónico, así como al cambio en el desenlace oncológico a corto y largo plazo. La proporción de efectos adversos no es reportada con una proporción estadísticamente diferencia en los estudios incluidos, pero no se pudo analizar en conjunto para establecer una inferencia al respecto.

5.2 Recomendaciones

A la luz de los resultados obtenidos en el trabajo de investigación, se recomienda la realización de más ensayos clínicos aleatorizados controlados que permitan esclarecer la significancia de la eficacia analgésica de la ketamina para el control de la intensidad de dolor y el ahorro de opioide. Así mismo, con seguimiento a mediano y largo plazo, para evaluar las repercusiones en el desarrollo de dolor crónico y los efectos sobre la progresión y recurrencia tumoral. En este orden de ideas, no es prudente proponer el uso de esta intervención en forma rutinaria, y la decisión de su aplicación debe considerar los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta los otros dos pilares de la medicina basada en la evidencia, la experiencia clínica y los valores y preferencias del paciente individual.

6.Consideraciones éticas

6.1 Conflictos de interés

El presente trabajo es producto de una investigación independiente apoyada por los recursos propios de los autores y amparada en el pilar misional de investigación y extensión de la Universidad Nacional de Colombia, si bien los puntos de vista expresados en la misma son de los autores y no necesariamente de la institución de educación superior referida.

6.2 Fuentes de financiación

Recursos propios de los autores, no se recibieron recursos externos para la ejecución del trabajo de investigación.

A. Términos de búsqueda usados en las bases de datos

Estrategia de búsqueda en MEDLINE vía Pubmed

1. ((Randomized controlled Trial [pt] or Controlled clinical trial [pt] or Randomized [tiab] or Placebo [tiab] or Drug therapy [sh] or Randomly [tiab] or Trial [tiab] or Groups [tiab]) not (animals [mh] not (humans [mh] and animals [mh]))

2. Ketamine [mh] or NMDA antagonists or (ketalar or ketamine)

3. Pain, postoperative [mh] or Acute pain or postoperative period or postanesthetic care unit or PACU or chronic pain or persistent pain

4. 1 and 2 and 3

5. Neoplasms [mh] or cancer or tumor or tumour or recurrence or carcin or adenocarcin

5. 4 and 5

6. Surgical Procedures, Operative [mh] or Surgery or operation

7. 5 and 6

[pt] denota un término Tipo de Publicación;

[tiab] denota una palabra en el título o en el resumen;

[sh] denota un subtítulo;

[mh] denota un término de Título de Tema Médico (MeSH)

[ti] denota una palabra en el título.

Estrategia de búsqueda en EMBASE

1. ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
2. 'Ketamine'
3. 'postoperative pain'
4. 1 and 2 and 3
5. 'Neoplasms' or 'cancer' or 'tumor' or 'tumour' or 'recurrence'
5. 4 and 5
6. 'Surgery' or 'operation'
7. 5 and 6

Estrategia de búsqueda en CENTRAL

1. Randomized controlled Trial [pt] or Controlled clinical trial [pt]
2. Ketamine [mh] or NMDA antagonists or (ketalar or ketamine)
3. Pain, postoperative [mh]
4. 1 and 2 and 3
5. Neoplasms [mh]
5. 4 and 5
6. Surgical Procedures, Operative [mh] or Surgery or operation

7. 5 and 6

[pt] denota un término Tipo de Publicación;

[mh] denota un término de Título de Tema Médico (MeSH)

Estrategia de búsqueda en LILACS

1. Estudio clínica aleatorizado [pt] or ensayo clínico aleatorizado [pt] or experimento clínico aleatorizado

2. Ketamina [DeCS] or antagonista NMDA

3. Dolor postoperatorio [DeCS]

4. 1 and 2 and 3

5. Neoplasias [DeCS]

5. 4 and 5

6. Procedimientos Quirúrgicos Operativos [DeCS]

7. 5 and 6

[pt] denota un término Tipo de Publicación;

[DeCS] denota un término Descriptor en Ciencias de la Salud

Bibliografía

1. Popat K, McQueen K, Feeley TW. The global burden of cancer. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(4):399–408.
2. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):106–15.
3. Paice JA, Ferrell B. The Management of Cancer Pain. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):157–82.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. (SIGN Guideline No 106). <http://www.sign.ac.uk/>. 2008.
5. Comprehensive N, Network C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain. 2014. Version 2.
6. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012;109 Suppl:i17–28.
7. Schug S. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain - Clin Updat.* 2011;19(1):1–5.
8. Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):99–107.
9. Sikandar S, Patel R, Patel S, Sikander S, Bennett DL, Dickenson AH. Genes, molecules and patients--emerging topics to guide clinical pain research. *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1–3):188–202.
10. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann K. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain.* 1996;64(1):107–14.
11. Kaye AD, Ali SI, Urman RD. Perioperative analgesia: ever-changing technology and pharmacology. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(1):3–14.
12. Vickers AP. Control of acute pain in postoperative and post-traumatic situations and the role of the acute pain service. *Anaesth Intensive Care Med.* 2007;9(1):1–5.
13. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative. *Yale J Biol*

- Med. 2010;83(1):11–25.
14. Meserve JR, Kaye AD, Prabhakar A, Urman RD. The role of analgesics in cancer propagation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(2):139–51.
 15. Visser E, Schug S a. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(7):341–8.
 16. Pai A, Heining M. Ketamine. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2007;7(2):59–63.
 17. Ball C, Westhorpe ROD. Intravenous Induction Agents: Ketamine. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(2):115.
 18. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology.* 1997;86(4):903–017.
 19. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive Impairment after Small-dose Ketamine Isomers in Comparison to Equianalgesic Racemic Ketamine in. *Anesthesiology.* 2002;96(2):357–66.
 20. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Mar;41(3):640–9.
 21. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):Art. No.: CD004603 (Actualizado 2010).
 22. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16(4):475–88.
 23. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):31–49.
 24. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):85–98.
 25. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999;82:111–25.
 26. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(3):867–75.
 27. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):Art. No.: CD003351.

28. McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonists in Preventive Analgesia. *Anesth Analg*. 2004;98(7):1385–400.
29. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1–2):61–70.
30. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58(10):911–23.
31. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH, Carolina S. CANCER PAIN & PALLIATIVE CARE SECTION Review Article Ketamine for Pain in Adults and Children with Cancer: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *Pain Med*. 2013;14:1505–17.
32. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(10):1199–213.
33. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures. *Anesth Analg*. 2003;97(10):1331–9.
34. Bentley MW, Stas JM, Johnson JM, Viet BC, Garrett N. Effects of preincisional ketamine treatment on natural killer cell activity and postoperative pain management after oral maxillofacial surgery. *AANA J*. 2005;73(6):427–36.
35. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona Cent Cochrane Iberoam. 2012;1–639.
36. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(8):763–9.
37. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:86.
38. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):64–75.
39. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al.

- Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: A systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2016;116(6):770–83.
40. Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg.* 1987;66(8):735–8.
 41. Lauretti GR, Azevedo VM. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg.* 1996;83(4):766–70.
 42. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett.* 1996;215(1):5–8.
 43. 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.
 44. 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 Anaesthesiol Scand.* 1997;41(9):1124–32.
 45. Mathisen LC, Aasbø V, Raeder J. Lack of pre-emptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 1999;43(2):220–4.
 46. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(1):98–103.
 47. Tan PH, Kuo MC, Kao PF, Chia YY, Liu K. Patient-controlled epidural analgesia with morphine or morphine plus ketamine for post-operative pain relief. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(12):820–5.
 48. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg.* 2000;91(6):1479–82.
 49. Chia Y-Y, Liu K, Liu Y-C, Chang H-C, Wong C-S. Adding Ketamine in a Multimodal Patient-Controlled Epidural Regimen Reduces Postoperative Pain and Analgesic Consumption. *Anesth Analg.* 1998;86(6):1245–9.

50. Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2000;55(9):899–904.
51. Kirdemir P, Özkoçak I, Demir T, Gögüş N. Comparison of postoperative analgesic effects of preemptively used epidural ketamine and neostigmine. *J Clin Anesth*. 2000;12(7):543–8.
52. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000;90(1):129–35.
53. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1290–5.
54. Lauretti GR, Oliveira AP, Rodrigues AM, Paccola CA. The effect of transdermal nitroglycerin on spinal S(+)-ketamine antinociception following orthopedic surgery. *J Clin Anesth*. 2001;13(8):576–81.
55. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2001;93(3):606–12.
56. Papaziogas B, Argiriadou H, Papagiannopoulou P, Pavlidis T, Georgiou M, Sfyra E, et al. Surgical Endoscopy with ropivacaine reduces postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2001;15:1030–3.
57. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth*. 2001;13(5):339–44.
58. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK, Sennaraj B. Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1321–6.
59. 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. *Anesth Analg*. 2002;94(4):981–6.
60. Zohar E, Luban I, Zunser I, Shapiro A, Jedeikin R, Fredman B. Patient-controlled

- bupivacaine wound instillation following cesarean section: The lack of efficacy of adjuvant ketamine. *J Clin Anesth.* 2002;14(7):505–11.
61. Kwok RFK, Lim J, Chan MT., Gin T, Chiu WKY. Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia After Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:1044–9.
 62. Chaparro LE, Giraldo ND, Pabón LF, Agudelo SI, Castillo JM, Gómez ID. Efectividad de la ketamina para reducir los requerimientos perioperatorios de opioides: Un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2005;33:169–74.
 63. Castro FE, Garcia JBS. Analgesia preemptiva com S(+)-cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55:28–39.
 64. Aveline C, Hetet H Le, Vautier P, Gautier JF, Bonnet F. Peroperative ketamine and morphine for postoperative pain control after lumbar disk surgery. *Eur J pain.* 2006;10(7):653–8.
 65. Torres V, Molina A. Comparative Study of Midazolam with Ketamine S(+) Versus Midazolam with Uterine Paracervical Block for Manual Intrauterine Aspiration. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56:443–53.
 66. Wang X, Xie H, Wang G. Improved postoperative analgesia with coadministration of preoperative epidural ketamine and midazolam. *J Clin Anesth.* 2006;18(8):563–9.
 67. Galindo Palazuelos M, Diaz Setien NA, Rodriguez Cundin P, Manso Marin FJ, Castro Ugalde A. Premedication with intraoperative clonidine and low-dose ketamine in outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008;55(7):414–7.
 68. Gottschalk a, Freitag M, Steinacker E, Kreissl S, Rempf C, Staude H-J, et al. Pre-incisional epidural ropivacaine, sufentanil, clonidine, and (S)-ketamine does not provide pre-emptive analgesia in patients undergoing major pancreatic surgery. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):36–41.
 69. Murali Krishna T, Panda NB, Batra YK, Rajeev S. Combination of low doses of intrathecal ketamine and midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(4):299–306.
 70. Svetcic 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? *Anesth Analg* [Internet]. 2008;106(1):287–93.
71. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*. 2008;135(1–2):108–18.
 72. Yamauchi M, Asano M, Watanabe M, Iwasaki S, Furuse S, Namiki A. Continuous low-dose ketamine improves the analgesic effects of fentanyl patient-controlled analgesia after cervical spine surgery. *Anesth Analg*. 2008;107(3):1041–4.
 73. Ozbakis BC, Inanoglu K, Kalaci A, Turhanoglu S, Asfuroglu Z, Tumkaya F. Effects of intravenous small dose ketamine and midazolam on postoperative pain following knee arthroscopy. *Pain*. 2009;9(4):289–95.
 74. Ayoglu H, Altunkaya H, Bayar A, Turan IO, Ozer Y, Ege A. The effect of intraarticular combinations of tramadol and ropivacaine with ketamine on postoperative pain after arthroscopic meniscectomy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(3):307–12.
 75. Hadi B, Al Ramadani R, Daas R, Naylor I, Zelkó R. Remifentanil in combination with Ketamine versus remifentanil in scoliosis surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(8):542–8.
 76. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain*. 2010;26(3):223–6.
 77. Ysasi A, Calderón E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2010;17(4):190–5.
 78. 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.
 79. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer P a, Rachlin J, Kunze L, Cronin M, et al. Intra- and postoperative very low dose intravenous ketamine infusion does not increase pain relief after major spine surgery in patients with preoperative narcotic analgesic intake. *Pain Med*. 2011;12(8):1276–83.
 80. Abrishamkar S, Eshraghi N, Feizi A, Talakoub R, Rafiei A, Rahmani P. Analgesic

- effects of ketamine infusion on postoperative pain after fusion and instrumentation of the lumbar spine: a prospective randomized clinical trial. *Med Arh.* 2012;66(2):107–10.
81. Bilgen S, Köner O, Türe M. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:442–9.
 82. Guará H, Santos Garcia JB, Vasconcelos JW, Amaral Sousa JC, Garcia Ferro LS. Analgesic Efficacy of the Intra-articular Administration of S(+)- Ketamine in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(5):665–75.
 83. Pacreu S, Fernández J, Moltó L, Carazo J, Fernández S. The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(10):1250–6.
 84. Atashkhoyi S, Negargar S, Hatami-Marandi P. Effects of the addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia during diagnostic gynaecological laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):247–50.
 85. Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan J a, Shovel L, et al. Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Pain Med.* 2013;14(6):925–34.
 86. Cunha P, Kimiko R, Salomão R, Sadatsune E, Machado A. Assessment of the effect of ketamine in combination with remifentanil on postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol. Sociedade Brasileira de Anestesiologia.* 2013;63(2):178–82.
 87. Khezri MB, Ghasemi J, Mohammadi N. Evaluation of the analgesic effect of ketamine as an additive to intrathecal bupivacaine in patients undergoing cesarean section. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2013;51(4):155–60.
 88. Nitta R, Goyagi T, Nishikawa T. Combination of oral clonidine and intravenous low-dose ketamine reduces the consumption of postoperative patient-controlled analgesia morphine after spine surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2013;51(1):14–7.
 89. 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. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):630–5.

90. Cengiz P, Gokcinar D, Karabeyoglu I, Topcu H, Cicek GS, Gogus N. Intraoperative low-dose ketamine infusion reduces acute postoperative pain following total knee replacement surgery: a prospective, randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(5):299–303.
91. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Aabouzeid HA, Jabbour KB, Rabba-Khabbaz LG, et al. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(5):572–9.
92. Martinez V, Cymerman A, Ben Ammar S, Fiaud JF, Rapon C, Poindessous F, et al. The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomised, double-blind, controlled study. *Anaesthesia*. 2014;69(1):46–52.
93. Woo JH, Kim YJ, Baik HJ, Han JI, Chung RK. Does intravenous ketamine enhance analgesia after arthroscopic shoulder surgery with ultrasound guided single-injection interscalene block?: a randomized, prospective, double-blind trial. *J Korean Med Sci*. 2014;29(7):1001–6.
94. Sadove MS, Shulman M, Hatano S, Fevold N. Analgesic Effects of Ketamine Administered in Subdissociative Doses. *Anesth Analg*. 1971;50(3):452–7.
95. Joachimsson PO, Hedstrand U, Eklund A. Low-dose ketamine infusion for analgesia during postoperative ventilator treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30(8):697–702.
96. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia*. 1993;48(2):124–7.
97. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F, Breulmann M, Lipfert PCN-C-00389176. Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(3):249–53.
98. Taurá P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, et al. Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth Analg*. 2003;96(2):475–80

99. Weinbroum AA. A Single Small Dose of Postoperative Ketamine Provides Rapid and Sustained Improvement in Morphine Analgesia in the Presence of Morphine-Resistant Pain. *Anesth Analg*. 2003;96(3):789–95.
100. Dullenkopf A, Müller R, Dillmann F, Wiedemeier P, Hegi TR, Gautschi S. An intraoperative pre-incision single dose of intravenous ketamine does not have an effect on postoperative analgesic requirements under clinical conditions. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(5):753–7.
101. Colombani S, Kabbani Y, Mathoulin-Pélissier S, Gékière J, Dixmérias F, Monnin D, et al. Administration of ketamine during induction and maintenance of anaesthesia in postoperative pain prevention Clinical trial in oncology. *Ann Fr d'Anesthésie Réanimation*. 2008;27:202–7.
102. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley Jr. EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*. 1994;78(2):205–9.
103. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth*. 1998;81(5):707–12.
104. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann V, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*. 1999;83(3):393–6.
105. Hercocock T, Gillham MJ, Sleight J, Jones SF. The addition of ketamine to patient controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain*. 1999;2(2):68–72.
106. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000;90(6):1419–22.
107. Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. PCA Ketamine and Morphine After Abdominal Hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2001;29:246–51.
108. Lehmann K, Klaschik M. Klinische Untersuchung über die praemptive Analgesie durch niedrig dosiertes Ketamin. *Der Schmerz*. 2001;15(4):248–53.
109. 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. *Anesth Analg.* 2001;93:116–20.
110. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg.* 2002;95(1):103–8.
 111. Murdoch CJ, Crooks B a, Miller CD. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia.* 2002;57(5):484–8.
 112. Unlügenç H, Gündüz M, Ozalevli M, Akman H. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(8):1025–30.
 113. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):843–7.
 114. Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(4):1092–6.
 115. Unlügenç H, Ozalevli M, Guler T, Isik G. Postoperative Pain Management with IV Patient- Controlled Morphine: Comparison of the effect of Adding Magnesium or Ketamine. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20:416–21.
 116. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of Pain Treatment After Major Abdominal Surgery by Intravenous S(+)-Ketamine. *Anesth Analg.* 2004;98:1413–8.
 117. Kakinohana M, Higa Y, Sasara T, Saikawa S, Miyata Y, Tomiyama H, et al. Addition of ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia can reduce post-operative pain and epidural analgesic consumption in upper abdominal surgery. *Acute Pain.* 2004;5(3–4):75–9.
 118. Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, Katz J. A randomised, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia.* 2004;59(3):222–8.
 119. Lavand’homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients

- undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005;103(4):813–20.
120. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 2006;105(1):111–9.
 121. Michelet P, Guervilly C, Hélaïne 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. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):396–403.
 122. 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: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(2):97–105.
 123. Neshar N, Serovian I, Marouani N, Chazan S, Weinbroum A a. Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects. *Pharmacol Res*. 2008;58:38–44.
 124. 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. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1856–61.
 125. Dualé C, Sibaud F, Guastella V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain*. 2009;13(5):497–505.
 126. Neshar N. Morphine With Adjuvant Ketamine vs Higher Dose of Morphine Alone for Immediate Postthoracotomy Analgesia. *CHEST J*. 2009;136(1):245.
 127. Nourozi A, Talebi H, Fateh S, Mohammadzadeh A, Eghtesadi-Araghi P, Ahmadi Z, et al. Effect of Adding Ketamine to Pethidine on Postoperative Pain in Patients undergoing Major Abdominal Operations. *Pakistan J Biol Sci*. 2010;13(24):1214–8.
 128. D'Alonzo RC, Bennett-Guerrero E, Podgoreanu M, D'Amico T a, Harpole DH, Shaw AD. A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial of the preoperative use of ketamine for reducing inflammation and pain after thoracic surgery. *J Anesth*. 2011;25(5):672–8.
 129. Rakhman E, Shmain D, White I, Ekstein MP, Kollender Y, Chazan S, et al. Repeated and Escalating Preoperative Subanesthetic Doses of Ketamine for

- Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Tumor Resection: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clin Ther.* 2011;33(7):863–73.
130. Ryu HG, Lee CJ, Kim YT, Bahk JH. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clin J Pain.* 2011;27(4):304–8.
 131. Joseph C, Gaillat F, Duponq R, Lieven R, Baumstarck K, Thomas P, et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur J cardio-thoracic Surg.* 2012;42(4):e58-65.
 132. Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, Borazan H, Otelcioglu S. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanyl induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Int J Med Sci.* 2012;9(5):327–33.
 133. Mendola C, Cammarota G, Netto R, Cecci G, Pisterna A, Ferrante D, et al. S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of Post Thoracotomy Pain Syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(7):757–66.
 134. Redondo Z. Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor. *Rev Cuba Anestesiol.* 2013;12(3):210–21.
 135. Vosoughin M, Mohammadi S, Dabbagh A. Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy. *J Anesth.* 2012;26(5):732–7.
 136. Tena B, Gomar C, Rios J. Perioperative Epidural or Intravenous Ketamine Does Not Improve the Effectiveness of Thoracic Epidural Analgesia for Acute and Chronic Pain After Thoracotomy. *Clin J Pain.* 2014;30(6):490–500.
 137. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive Analgesia by Intravenous Low-dose Ketamine and Epidural Morphine in Gastrectomy. *Anesthesiology.* 2000;92(6):1624–30.
 138. De Kock M, Lavand’homme P, Waterloos H. “Balanced analgesia” in the perioperative period: Is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92:373–80.
 139. Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin J*

- Pain. 2003;19(5):317–22.
140. 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. *Eur J Cancer*. 2008 ;44(7):954–62.
 141. Yazigi A, Srouji T, Haddad F, Abou-Zeid H, Madi-Jebara S, Jabbour K. The effect of low-dose intravenous ketamine on continuous intercostal analgesia following thoracotomy. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(1):32–8.