

Respuesta hemodinámica a dosis subanestésicas de ketamina en pacientes con dolor postoperatorio. Revisión Sistemática.

Hemodynamic response to subanesthetic doses of ketamine in patients with postoperative pain. Systematic review.

Cadavid Puentes Adriana M¹, Camelo Rincón Julio E¹, Chávez Lasso Edna F², Leyton Ortega Maritza², Tovar Gutiérrez Alejandro¹.

¹ Medico especialista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, Servicio medicina del dolor.

² Fellow MD, Universidad de Antioquia, Departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor, San Vicente Fundación Hospital, Medellín, Colombia.

Correspondencia a:

Maritza Leyton Ortega

Fellow MD, Universidad de Antioquia, Departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor, San Vicente Fundación Hospital, Medellín, Colombia.

Dirección: Calle 64 # 51D – _154, Medellín, Colombia

Teléfono: +57 3216361465

Correo electrónico: maritza.leytono@udea.edu.co

Resumen

Introducción: Los cambios hemodinámicos asociados al uso de ketamina en dosis analgésicas, son efectos adversos con relevancia clínica. No existen revisiones sistemáticas para identificarlos en el postoperatorio. Su cuantificación orientará la creación de protocolos de seguridad.

Objetivos: Determinar si el uso de ketamina a bajas dosis en el postoperatorio comparado con placebo genera cambios hemodinámicos en presión arterial y frecuencia cardiaca (FC) a las 24, 48 y 72 horas de iniciada la infusión.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, en Cochrane, Pubmed, EMBASE, Scielo, Lilacs y literatura gris. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que analizaron pacientes sometidos a diversos modelos quirúrgicos a quienes se administró infusión de ketamina a dosis $<0.3\text{mg/kg/h}$, evaluando las variables determinadas en los objetivos.

Resultados: Se encontraron 1509 ECA, incluyeron 6, con 641 pacientes. Para FC a las 24 horas, se mostró una DME 1.64 (IC del 95%: 0.38 a 2.90), que es estadísticamente significativo a favor de menor variabilidad de FC en el grupo control, pero sin relevancia clínica. Para las demás variables hemodinámicas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos evaluados

Conclusión: Las infusiones de ketamina subanestésicas tienen una amplia utilidad en el manejo del dolor agudo postoperatorio como analgesia multimodal. Esta revisión pretendía evaluar si el uso de esta intervención generaba cambios hemodinámicos significativos, pero con la evidencia actual no fue posible confirmar esta hipótesis por lo cual se amerita investigaciones para evaluar estas variables y generar un impacto clínico que permita crear protocolos de seguridad.

Palabras clave: Ketamina, dolor postoperatorio, hemodinámicos, presión arterial, frecuencia cardíaca, opioides, psicomiméticos

Abstract

Introduction: The hemodynamic changes associated with the use of ketamine in analgesic doses are adverse effects with clinical relevance. There are no systematic reviews to identify them in the postoperative period. Its quantification will guide the creation of security protocols.

Objectives: To determine if the use of ketamine at low doses in the postoperative period compared to placebo generates hemodynamic changes in blood pressure and heart rate (HR) at 24, 48 and 72 hours after the start of the infusion.

Methods: A systematic review of the literature was carried out, in Cochrane, Pubmed, EMBASE, Scielo, Lilacs and gray literature. Randomized clinical trials (RCTs) are included that analyze patients undergoing various surgical models who

are administered ketamine infusion at doses <0.3 mg/kg/h, evaluating the variables determined in the objectives.

Results: 1509 RCTs were found, including 6, with 641 patients. For FC at 24 hours, an SMD of 1.64 (95% CI: 0.38 to 2.90) was shown, which is statistically significant in favor of less need for FC in the control group, but without clinical relevance.

For the other hemodynamic variables, no statistically significant difference was found between the groups evaluated.

Conclusion: Subanesthetic ketamine infusions have wide utility in the management of acute postoperative pain as a multimodal analgesia. This review intended to evaluate whether the use of this intervention generated significant hemodynamic changes, but with the actual evidence it was not possible to confirm this hypothesis, which is why research is warranted to evaluate these variables and generate a clinical impact that allows the creation of safety protocols.

Key words: Ketamine, postoperative pain, hemodynamics, blood pressure, heart rate, opioids, psychomimetic.

INTRODUCCIÓN

La ketamina es un medicamento eficaz en la analgesia en dolor agudo posoperatorio.^{1,2} En los últimos años el uso de las infusiones en dosis subanestésicas de ketamina se ha incrementado en modelos de dolor posoperatorio asociados con dolor severo.^{3,4}

La ketamina se asocia con efectos adversos dosis dependiente. Los más frecuentemente descritos son los psicomiméticos, principalmente alucinaciones y sueños vividos que en los diferentes estudios publicados no parecen afectar significativamente la recuperación del paciente cuando se compara con un grupo control o placebo.⁵ Los efectos cardiovasculares son menos frecuentes pero en pacientes de alto riesgo pueden ser una contraindicación para el uso de infusiones de ketamina en dosis subanestésicas.

Si bien el beneficio analgésico de las dosis subanestésicas de ketamina esta descrito ampliamente en la literatura, los estudios clínicos actualmente disponibles

proveen poca guía o contraindicaciones de los efectos cardiovasculares, la mayoría reportados para las dosis anestésicas de ketamina en bolo durante el perioperatorio. Los efectos cardiovasculares de la dosis subanestésicas de ketamina son descritos en la literatura como reporte espontáneo, en su mayoría en pacientes sanos, con escasa información del impacto de este tipo de infusiones en pacientes de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular preexistente. La toxicidad cardiopulmonar es rara, asociada habitualmente a altas dosis del medicamento, con efectos limitados a la activación simpática transitoria; como taquicardia, hipertensión arterial y palpitaciones.^{6,7,8}

Un reciente consenso que evalúa el valor terapéutico de ketamina en dolor agudo, muestra que la analgesia se relaciona con concentraciones plasmáticas de 100 a 200 ng/mL.⁹ También se plantean las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas individuales para la ketamina en infusión a dosis bajas. Esto se debe principalmente al modelo bicompartimental de la ketamina, que explica la pobre respuesta a dosis únicas en el perioperatorio a la ketamina.¹⁰

En el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, es poco conocido el impacto de infusiones de dosis bajas de ketamina en estudios primarios para los cambios hemodinámicos asociados a dicha intervención. Esto es importante en la toma de decisiones en pacientes con enfermedades cardiovasculares frecuentes como la hipertensión. El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos que comparan la infusión de ketamina en dosis bajas con el placebo en escenarios posoperatorios dirigido a los efectos cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca).

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar si el uso de ketamina en infusión continua a dosis analgésicas en el postoperatorio genera cambios hemodinámicos en presión arterial y frecuencia cardíaca en las primeras 24 horas de iniciada la infusión comparado con placebo.

Objetivos secundarios

Comparar el uso de la ketamina a dosis analgésicas con el placebo en los siguientes desenlaces clínicos:

- Presión arterial sistólica, media y diastólica en los intervalos de tiempo: 24, 48 y 72 horas.
- Frecuencia cardiaca en los intervalo de tiempo: 24, 48 y 72 horas.
- Escala visual análoga del dolor en los intervalo de tiempo: 24 horas, 48 y 72 horas.
- Consumo equivalente de morfina a las 24 horas.
- Incidencia de síntomas psicomiméticos a las 24 horas.

MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados sin restricción de idiomas que evaluaron el tratamiento con ketamina o esketamina en el manejo del dolor postoperatorio con infusión mayor o igual a 24h en dosis subanestésicas, publicados desde 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2022, incluyendo estudios terminados y publicados. Se excluyeron estudios con gestantes, dosis de ketamina no subanestésicas (>0.3 mg/kg) y estudios duplicados.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos elegibles sin restricción de idioma, desde el 1 de enero de 2007 hasta 31 de diciembre de 2022 en las bases de datos de Cochrane, Pubmed, EMBASE, Scielo, Lilacs. Utilizando combinación de términos controlados como Medical Subject Heading (MeSH), Emtree y términos de texto libre con varios sinónimos en idioma inglés. Se utilizaron los términos “pain, postoperative”; “ postoperative pain”; “post-surgical pain”; “acute postoperative pain”; “ketamine”; “esketamine”. La estrategia realizada fue de alta sensibilidad **(Anexo)**. Adicionalmente, se realizó búsqueda manual y de la literatura gris empleando las fuentes de congresos de Anestesiología y Reanimación - Dolor. Se realizó una búsqueda de los últimos 15 años de congresos internacionales de anestesia, en donde se realizó análisis de los títulos de estudios clínicos

presentados en los respectivos congresos. Así también se realizó búsqueda en los siguientes recursos la referencia (<https://www.lareferencia.info/es/>), RedCol (<https://redcol.minciencias.gov.co/vufind/>), open aire (<http://explore.openaire.eu/>).

Proceso de selección de los estudios

Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero. Se realizaron dos fases para la selección de los estudios, en la primera los títulos y resúmenes fueron seleccionados para su elegibilidad por dos revisores independientes y se descartaron los duplicados. Se calculó el acuerdo por los dos investigadores.

En la segunda fase se realizó una lectura completa de los estudios incluidos y se mencionaron los excluidos. Los desacuerdos que se presentaron en estos niveles de detección se resolvieron en una discusión de consenso y revisión por un tercero. Los motivos de exclusión quedarán consignados en un flujograma de estudios (**PRISMA, gráfica 1**).

Proceso de extracción de los datos y lista de los datos

Se realizó por dos investigadores independientes y por duplicado a través de un formulario electrónico en formato Excel, para obtener los datos de todos los artículos incluidos. La información extraída se verificó posteriormente entre los revisores. Los desacuerdos que se presentaron en estos niveles de detección se resolvieron en una discusión de consenso y/o la revisión por un tercero.

Las características de los estudios evaluadas fueron: Autores, año el estudio, año de publicación, revista, diseño del estudio. Características de la población de estudio: tamaño muestra del estudio, edad, sexo. Intervención: dosis, tiempo de dosificación, grupo control. Modelo quirúrgico. Presión arterial sistólica (PAS) inicial (media y desviación estándar). Cambio máximo en la PAS (media y desviación estándar). Presión arterial diastólica (PAD) inicial (media y desviación estándar), cambio máximo en la PAD (media y desviación estándar), Frecuencia cardíaca inicial (FC) (media y desviación estándar), cambio máximo en FC (media y desviación estándar). Punto temporal a lo largo de la infusión cuando se observaron la PAS, la PAD y la FC máximas. Medición del dolor a través de la escala numérica análoga (ENA), Consumo acumulado de opioides. Síntomas psicomiméticos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Dos investigadores realizaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos usando la herramienta de la colaboración Cochrane para la evaluación de "Riesgo de sesgos" Review manager versión 5.4.1, para ensayos clínicos aleatorios. En caso de discrepancias en el juicio del riesgo de sesgos o la justificación de estas, fueron resueltas por medio del diálogo hasta llegar a un consenso; un tercer autor actuó como árbitro.

Se evaluaron los dominios sesgos que surgen del proceso de aleatorización, sesgos debido a desviaciones de las intervenciones planeadas, sesgos debido a datos de desenlace omitidos, sesgos de medición del desenlace, sesgos en selección de resultados publicados.

Se realizó una tabla de riesgo de sesgos para cada uno de los estudios incluidos y formó parte del formato de recolección de datos. Además se realizó un resumen del riesgo de sesgo para todos los estudios a través de figuras de riesgo y gráficos de semáforo teniendo en cuenta si el dominio cumplió con los estándares será de color verde, en caso de que el estado del dominio sea cuestionable o no se cumpla los colores serán amarillo y rojo respectivamente.

Medidas del efecto

Para el análisis y síntesis de las variables desenlace de interés se emplearon diferentes medidas del efecto dependiendo del tipo de variable. Las variables cuantitativas, ya sean continuas o discretas, se analizaron por medio de las diferencias de medias estandarizadas (DME), con sus respectivos intervalos de confianza; mientras que, las variables cualitativas se analizaron mediante la diferencia de proporciones y el cálculo de RR (Razones de riesgo), con sus respectivos intervalos de confianza.

Métodos de síntesis

Para el análisis y síntesis de la información se utilizaron diferentes modelos estadísticos dependiendo del grado de heterogeneidad encontrados en los datos de

cada variable de interés a analizar. Para las variables cuantitativas con baja heterogeneidad se emplearon cálculos de diferencias de medias mediante el uso de modelos de efectos fijos y en el caso opuesto (heterogeneidad significativa) se desarrollaron modelos de efectos aleatorios. Para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó el método de Mantel-Haenszel (MH), que implica un modelo de efectos fijos, para el cálculo de las medidas del efecto ya mencionadas para el caso.

Evaluación del sesgo en la publicación

Se realizó mediante 2 formas: una gráfica a través del “*funnel plot*” empleando el riesgo relativo de cada estudio y el error estándar de uno de ellos; y la segunda forma es a través de la prueba estadística de Egger (regresión lineal ponderada) en donde se consideró estadísticamente para sesgo de publicación un p menor de 0.05.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la evidencia a través de cada desenlace por medio del sistema propuesto por el Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group, y se clasificó esa evidencia así: alta, moderada, baja y muy baja. Se analizaron varios factores tradicionales del sistema GRADE: riesgo de sesgos, imprecisión, inconsistencia, ausencia de evidencia directa y sesgos de publicación. Para este proceso se utilizó la plataforma Guideline Development Tool.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda realizada en las diferentes fuentes bibliográficas permitió identificar 1509 estudios, luego de excluir los duplicados se contó con 1226 publicaciones, de los cuales se excluyeron 1142 por ausencia de datos hemodinámicos, poblaciones de embarazadas o en puerperio inmediato, pacientes pediátricos, vía de administración diferente a la endovenosa y tipo de estudio. De los 90 artículos elegibles que restaban, se excluyeron 84 por no usar dosis sub anestésicas,

administrar infusiones solo en el intraoperatorio y por no accesibilidad al estudio, incluyendo finalmente 6 estudios en la revisión sistemática (**Figura 1**), las características se muestran en la **tabla 1**.

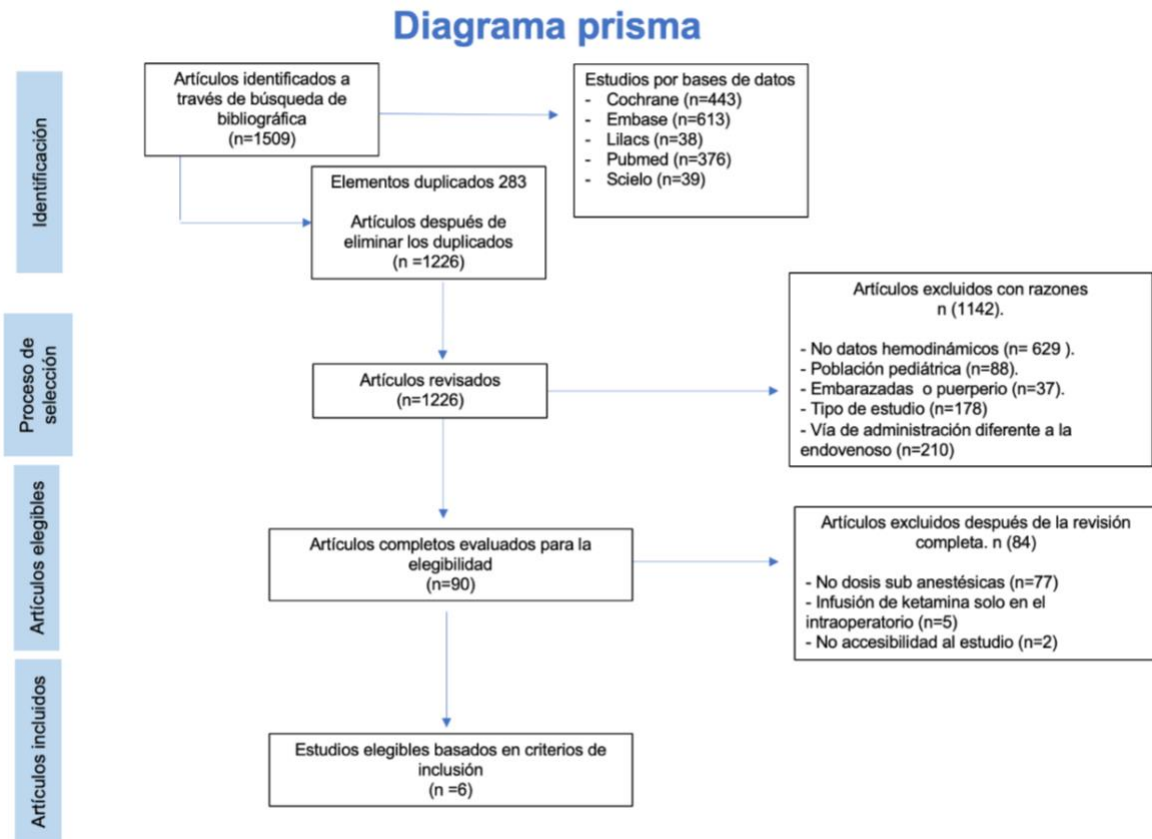


Figura 1. Diagrama PRISMA que representa el procedimiento para la selección de estudios.

Características de los estudios

Se incluyeron 6 ECA con un total de 641 pacientes. Webb et al 2007 realizaron un ECA con 120 pacientes sometidos a laparotomía electiva administrando un bolo de 0.3 mg/kg intraoperatorio y una infusión de ketamina a 0.1 mg/kg/h con un grupo control de solución salina normal. Todos los pacientes recibieron tramadol intraoperatorio 3 mg/kg y una infusión de tramadol (0.2 mg/kg/h) durante 48 h

después de la operación y tenían disponible analgesia controlada por el paciente con morfina para la analgesia de rescate.¹¹

Aveline et al 2009 realizaron un ECA con 75 pacientes, a quienes se les realizó un reemplazo total de rodilla, comparando un grupo con ketamina bolo de 0.2 mg/kg e infusión intraoperatoria de 0.12 mg/kg/h, seguido de infusión postoperatoria de 0.06 mg/kg/hora por 48 horas, en comparación con el grupo de infusión de nefopam a 60 mcg/kg/hora por 48 horas y un tercer grupo con solución salina a las mismas infusiones.¹²

Deng et al 2009 realizó un ECA con 200 pacientes, con fracturas de miembros inferiores que se sometieron a la cirugía, con 4 grupos de intervención, 3 con un bolo de 0.5 mg/kg seguido de infusión a 0.1 mg/kg/hora, 0.05 mg/kg/h, 0.01 mg/kg/h por 24 horas y un cuarto grupo que recibió un volumen equivalente de solución salina normal. Además todos los grupos recibieron PCA (analgesia controlada por el paciente) de remifentanilo con una infusión basal y bolos a demanda.¹³ Para efecto de esta revisión se compararon de manera independiente los tres grupos de infusiones de ketamina toda vez que fueron independientes y todas con dosis subanestésicas.

Joseph et al 2012, realizó un ECA con 60 pacientes sometidos a toracotomía. Todos los pacientes recibieron un catéter epidural torácico colocado antes de la cirugía y anestesia general. Además fueron asignados a dos grupos para recibir ketamina bolo inicial de 0.5 mg/kg, infusión intraoperatoria de 0.18 mg/kg/h, e infusión postoperatoria de ketamina a 0.09 mg/kg/h en las 48 horas o un placebo intravenoso. El grupo placebo recibió una combinación de infusión intravenosa continua de solución salina y PCA con ropivacaína 1.5 mg/ml durante el período posoperatorio de la toracotomía.¹⁴

Garg et al 2015, realizó un ECA con 76 pacientes sometidos a cirugía de columna distribuidos en 3 grupos el primero con bolo de ketamina 0.25 mg/kg, infusión a 0.25mg/kg/hora y midazolam en bolo de 10 µg/kg, seguido de infusión de 10 µg/kg/h a través de la misma bomba de infusión. El segundo grupo recibió un bolo de dexmedetomidina de 0.5 µg/kg durante 10 minutos, seguido de una infusión a 0.3 µg/kg/h. El tercer grupo recibió un bolo de infusión de solución salina en volumen equivalente.¹⁵

Arikan M, et al 2016 realizó un ECA, con 120 pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, asignados en 3 grupos con las intervenciones de infusión de ketamina a 0.05 mg/kg/h, un segundo grupo con bolo de sulfato de magnesio 50 mg/kg seguido de una infusión de 10 mg/kg/hora) y un tercer grupo con solución salina.¹⁶

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Referencia	Tipo de estudio	Intervención	Dosis infusión postoperatoria	Tamaño de la población	Edad promedio (años)	Modelo quirúrgico	Resultado estudiado
Webb et al (2007)	ECA, controlado con solución salina	Infusión de ketamina intravenosa	0.1mg/kg/h por 48 horas	120	63 ± 15	Cirugía abdominal mayor	PAS, FC
Aveline et al (2009)	ECA, controlado con solución salina y grupo nefopam	Infusión de ketamina intravenosa	0.06mg/kg/h por 48 horas	75	72	Reemplazo total de rodilla	Presencia de taquicardia
Deng et al (2009)	ECA, controlado con solución salina	Infusión de ketamina intravenosa	0.01-0.1mg/kg/h por 24 horas	200	49 ± 6.1	Reducción de fracturas de miembros inferiores	PAM, FC
Joseph et al (2012)	ECA, controlado con solución salina	Infusión de ketamina intravenosa	0.09 mg/kg/h por 48horas	60	60	Toracotomía abierta	Presencia de hipotensión
Garg et al (2015)	ECA, controlado con solución salina y grupo dexmedetomidina	Infusión de ketamina intravenosa	0.25 mg/kg/h por 24 horas	66	36.45± 13.39	Cirugía de columna	PAM, FC, PAS
Arikan et al (2016)	ECA, controlado con solución salina y magnesio	Infusión de ketamina intravenosa	0.05 mg/kg/h por 48 horas	120	59.35 ± 4.96	Histerectomía abdominal total	Presencia de hipotensión y bradicardia

Abreviaturas: ECA (ensayo clínico aleatorizado), PAS (presión arterial sistólica), FC (frecuencia cardiaca), PAM (Presión arterial media)

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

En 5 de los estudios incluidos en la revisión los pacientes lograron ser asignados a los diferentes grupos de manera aleatoria; en un estudio no fue posible establecer este factor.

El 50% de los estudios incluidos cumplieron con el criterio de ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes/personal y de los desenlaces y en el otro 50% no fue posible establecer estos factores. Todos los estudios proporcionaron datos completos de los desenlaces. Solo un estudio reportó el registro del protocolo. No se determinaron sesgos adicionales. En la **figura 2a** se observa el resumen de sesgos entre los estudios y en la **figura 2b** se reportan los sesgos para cada estudio.

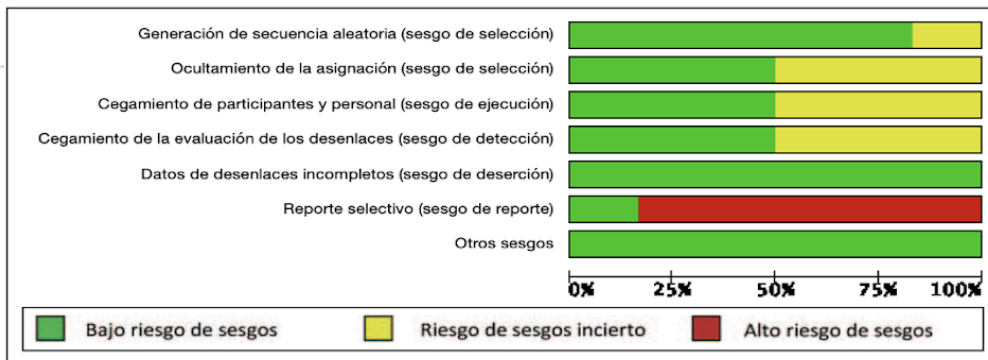


Figura 2a Sesgos a través de los estudios

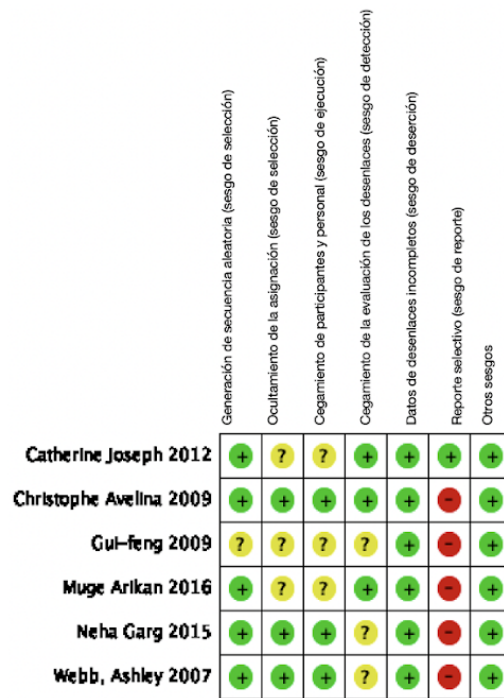


Figura 2b. Sesgos para cada estudio

Resultados de los estudios individuales y síntesis

Cambios hemodinámicos

PAS, PAD, PAM, FC a las 24 horas

En cuanto a la PAS a las 24 horas se encontró el estudio de Webb et al 2007 que mostró una diferencia de medias estandarizada (DME) -1.00 (IC del 95%: -7.27 a

5.27) **(Figura 3A)**, no se considera estadísticamente significativa y no fue posible realizar un análisis de la heterogeneidad por no tener estudios para comparar. En nuestra búsqueda se encontró el estudio de Garg et al 2015, pero no proporcionaron datos completos, por lo cual no se realizó análisis de medias ni desviaciones estándar, sin embargo establecen que no se evidenció alteraciones en la PAS a las 24 horas, en comparación con el grupo placebo. Ningún paciente requirió fármacos de rescate para mantener la estabilidad hemodinámica.

Para el desenlace de PAM a las 24 horas, se mostró una DM 1.40 (IC del 95%: -0.64 a 3.44) (Deng et al 2009), sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre ketamina y grupo control. **(Figura 3B)**. Con una heterogeneidad no representativa entre los tres grupos de ketamina, evidenciado por una P para el Chi^2 de 0.88 y un I^2 de 0%.

Para el desenlace FC a las 24 horas, se mostró DME 1.64 (IC del 95%: 0.38 a 2.90) (Deng et al 2009, Webb et al 2007), el cual es estadísticamente significativo a favor del grupo control. La heterogeneidad no fue representativa, evidenciado por una P para el Chi^2 de 0.99 y un I^2 de 0%. **(Figura 3C)**.

PAS, PAD, PAM, FC a las 48 horas

Para el desenlace PAS a las 48 horas, Webb et al 2007, mostró una DME 5 (IC del 95%: -1.69 a 11.69) **(Figura 3D)**. Sin diferencia estadísticamente significativas y no fue posible valorar heterogeneidad por no tener estudios para comparar. Nuestra búsqueda y selección arrojó tres estudios que aportaron datos incompletos por lo cual no pudieron ser incluidos en nuestro análisis estadístico, sin embargo individualmente encontramos que Josep et al 2012, describió hipotensión dentro de las 48 horas al inicio de la infusión, definida como PAS <80 mmhg, en el 32% de la población del grupo ketamina en comparación con un 8% en el grupo placebo (p 0.063), sin considerarse estadísticamente significativo para los autores. Arikan et al 2016, reportó hipotensión en un 7.5% en el grupo control y 2.5% en el grupo magnesio, en las 48 horas postoperatorias, mientras que en el grupo ketamina no se presentó hipotensión. Sin embargo no definen los parámetros para definir esta variable. En el estudio de Garg et al 2015, no se evidenció alteraciones en la PAS

a las 48 horas, en comparación con el grupo placebo. Ningún paciente requirió fármacos de rescate para mantener la estabilidad hemodinámica.

Para el desenlace FC a las 48 horas, Webb et al 2007, mostró una DME 1 (IC del 95%: -3.1 a 5.12) (**Figura 3E**). Sin diferencia estadísticamente significativa y no fue posible valorar heterogeneidad por no tener estudios para comparar.

Nuestra búsqueda y selección arrojó dos estudios que aportaron datos incompletos por lo cual no pudieron ser incluidos en nuestro análisis estadístico, sin embargo individualmente encontramos que Arikan et al 2016, reportó bradicardia del 2.5% en el grupo magnesio y 5% en el grupo control, en las 48 horas postoperatorias, mientras que en el grupo ketamina no se presentó hipotensión ni bradicardia. Sin embargo no definen los parámetros de esta variable. El estudio de Avelin et al 2009, reportó presencia de taquicardia a las 48 horas, (FC mayor a 100 latidos por minuto por 5 minutos continuo) en un 4% en el grupo ketamina, en 12.5% en el grupo de nefopam y en 8.3% en el grupo placebo, hallazgos que no fueron estadísticamente significativos según sus autores.

Ningún estudio aportó datos de PAD a las 24, 48 horas y tampoco se encontraron datos de PAS, PAD, PAM y FC a las 72 horas.

Dolor a las 24 horas del postoperatorio

Para el desenlace dolor a las 24 horas, la combinación de los resultados de tres estudios mostró una DME -0.56 (IC del 95%: -0.89 a -0.23) (Arikan et al 2016, Deng et al 2009, Garg et al 2015), con significancia estadística, con un P para el Chi² de 0.0010 y un I² 78%, mostrando una heterogeneidad representativa, la cual se podría explicar por la heterogeneidad clínica dada por diferencia en el modelo quirúrgico, uso de fármacos adyuvantes, técnica anestésica, diferente dosis analgésica y heterogeneidad metodológica asociada a diferencia en el tamaño de la población, tiempos de valoración del dolor, ocultamiento del cegamiento (**Figura 3F**).

Nuestra búsqueda y selección arrojó tres estudios que aportaron datos incompletos por lo cual no pudieron ser incluidos en nuestro análisis estadístico. Webb et al 2007 y Aveline et al 2009, evaluaron dolor en reposo y en movimiento, para nuestro

análisis tomamos los valores en reposo. Aveline et al 2009, mostró que las puntuaciones de ENA en reposo fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron ketamina en comparación con los que recibieron nefopam a las 24 horas ($p < 0.0001$). El estudio de Webb et al 2007, reportó que puntuaciones de dolor (ENA) fueron más bajas en reposo ($P = 0.01$) y con movimiento ($P = 0.02$) durante las 24 horas y en el estudio de Joseph et al, el consumo epidural acumulado de ropivacaína fue similar entre los grupos a las 24 horas tras la cirugía. Las puntuaciones de ENA fueron idénticas en reposo y al toser a las 24 horas, sin diferencia significativa.

Dolor a las 48 horas del postoperatorio

Para el desenlace dolor a las 48 horas, la combinación de los resultados de dos estudios mostró una DME -0.38 (IC del 95%: -0.73 a -0.02) (Garg et al 2015, Arikan et al 2016), con significancia estadística, con una P para el χ^2 de 0.23 y un I^2 32% con una heterogeneidad no representativa (**Figura 4A**). Nuestra búsqueda y selección arrojó tres estudios que aportaron datos incompletos por lo cual no pudieron ser incluidos en nuestro análisis estadístico. Sin embargo el estudio de Aveline et al 2009, mostró que las puntuaciones de ENA en reposo fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron ketamina en comparación con los que recibieron nefopam a las 48 horas ($P < 0.0001$). El estudio de Webb et al 2007, determinó que las puntuaciones de ENA fueron más bajas en reposo ($P = 0,01$) y con movimiento ($P = 0,02$) durante las 48 horas y el estudio de Joseph et al 2012, mostró que el consumo epidural acumulado de ropivacaína fue similar entre los grupos a las 48 horas tras la cirugía. Las puntuaciones de ENA fueron idénticas en reposo y al toser a las 48 h, sin diferencia significativa.

Para el desenlace dolor a las 72 horas, los estudios no aportaron datos.

Consumo de opioides a las 24, 48 y 72 horas

Para el desenlace consumo de morfina a las 24 horas, la combinación de los resultados de tres estudios mostró una DME -51.61 (IC del 95%: -78.66 a -24.56)

(Aveline et al 2009, Deng et al 2009, Gard et al 2015), por lo que se considera que el consumo de morfina disminuyó en los grupos de ketamina en comparación con el grupo control con una diferencia estadísticamente significativa, con una heterogeneidad representativa dada por una P para el Chi^2 0.00001 y un I^2 90%. **(Figura 4B)**. Nuestra búsqueda y selección arrojó el estudio de Webb et al 2007, el cual se analizó individualmente por datos incompletos, pero reportó que el uso de PCA-morfina fue un 46 % mayor en el grupo de control (33.5 mg) que en el grupo de ketamina (23 mg) durante el período de 0 a 24 horas ($P = 0.003$). Las intervenciones analgésicas, definidas como la necesidad de aumentar el bolo de PCA-morfina o agregar una infusión de morfina basal, fueron más frecuentes en los pacientes control (21 intervenciones) que en los pacientes con ketamina (4 intervenciones) en el período de 0 a 24 horas ($P = 0.01$). Para el desenlace consumo de morfina a las 48 horas se mostró una DME -33.95 (IC del 95%: -46.03 a -21.88) (Arikan et al 2016, Aveline et al 2009, Garg et al 2015). Evidenciando una disminución del requerimiento de morfina en todos los grupos a los que se administró ketamina, en comparación con el grupo control, con significancia estadística. Con una heterogeneidad representativa dada por una P para el Chi^2 0.00001 y un I^2 93%. **(Figura 4C)**. Nuestra búsqueda y selección arrojó el estudio de Webb et al 2007, el cual se analizó individualmente por datos incompletos, reportando que el uso de PCA-morfina fue un 150% mayor en el grupo de control (30 mg) que el grupo ketamina (12 mg) en el periodo de 24-48 horas ($P = 0,001$). Las intervenciones analgésicas, definidas como la necesidad de aumentar el bolo de PCA-morfina o agregar una infusión de morfina basal, en el período de 24 - 48 horas tuvo 9 intervenciones en pacientes control, 3 en pacientes con ketamina ($P = 0,13$). Para el desenlace de consumo de opioide a las 72 horas ningún estudio aportó datos. El estudio de Joseph et al 2012, no proporcionó datos específicos del consumo de opioide, por lo cual no fue posible incluirlos en este análisis.

Incidencia de síntomas psicomiméticos

Para el desenlace síntomas psicomiméticos, se realizó una combinación de los 6 estudios incluidos en esta revisión mostrando una diferencia de proporciones de

0.06 (IC del 95%: 0.01 a 0.12) y un RR de 1.48 (IC del 95%: 1.08, 2.04 determinado el uso de ketamina como un factor de riesgo para la presentación de dichos síntomas, con una P para el χ^2 0.92 y un I^2 0%, mostrando una heterogeneidad no representativa (**Figura 4D Y 4E**).

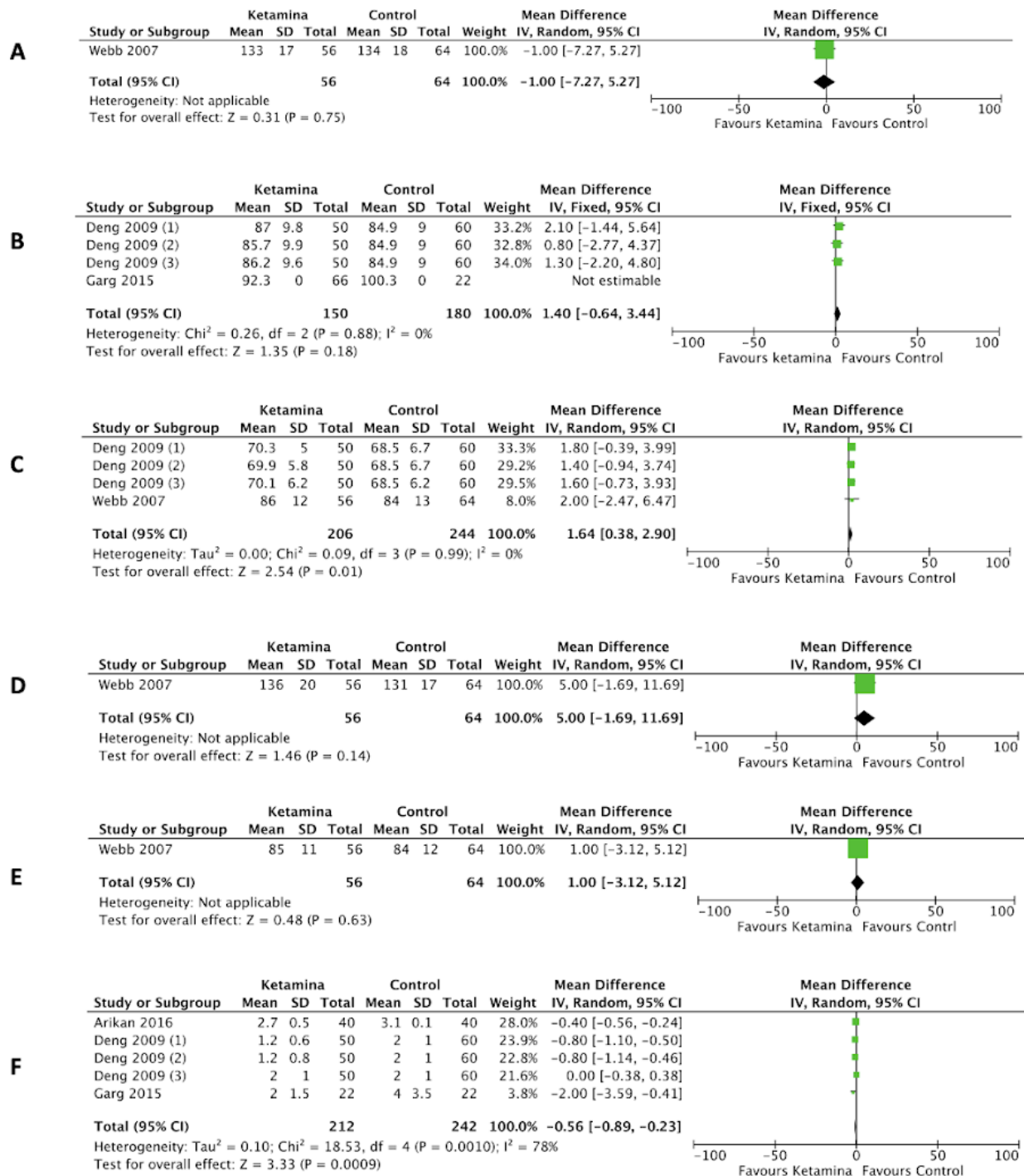


Figura 3. Forest plot de Variables hemodinámicas y dolor a las 24 horas
A) Presión arterial sistólica a las 24 horas. B) Presión arterial media a las 24 horas. C) Frecuencia cardiaca a las 24 horas. D) Presión arterial sistólica a las 48 horas. E) Frecuencia cardiaca a las 48 horas. F) Dolor a las 24 horas
Fuente: Autores

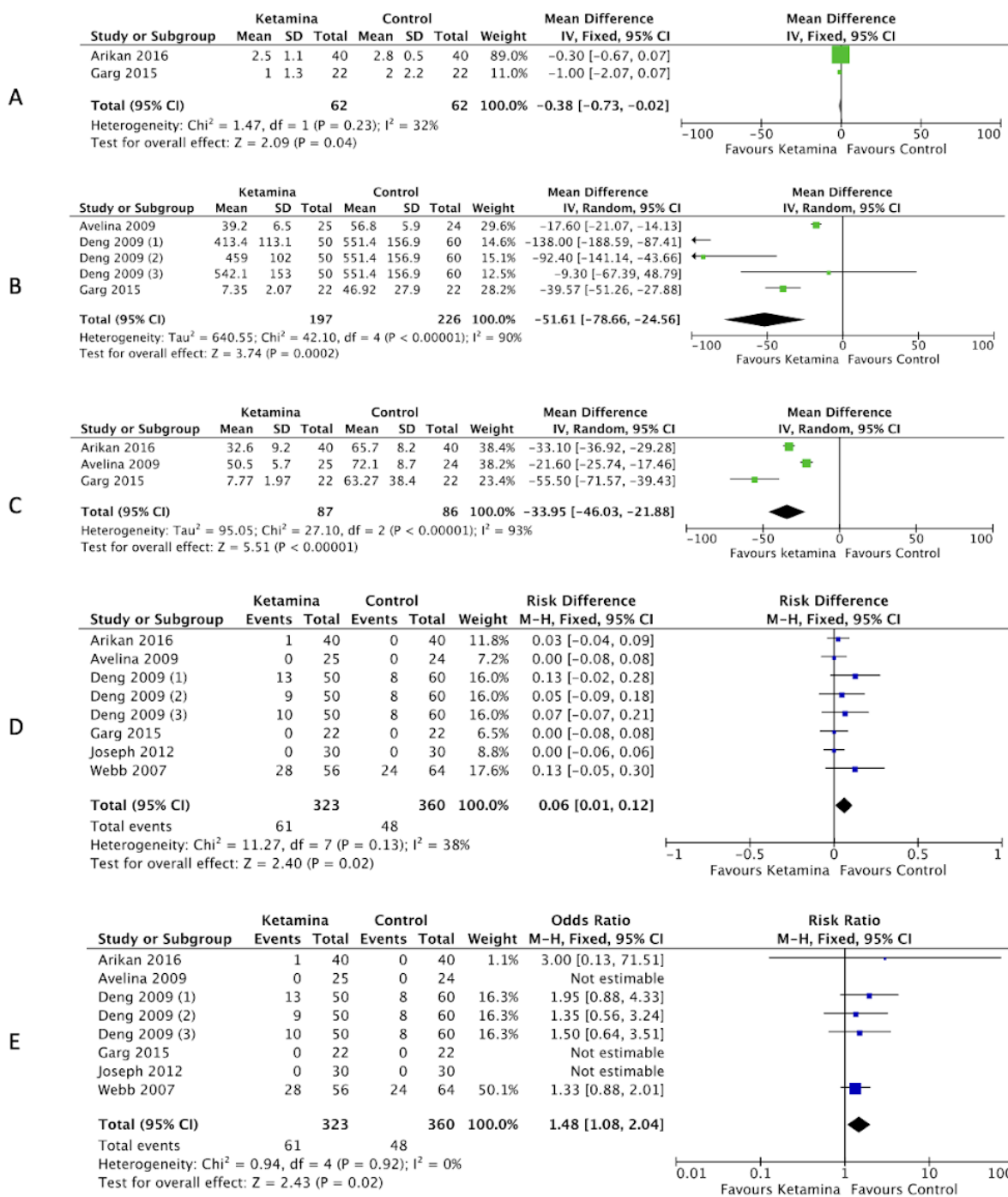


Figura 4. Forest plot de dolor y consumo de opioides y síntomas psicomicéticos. A) Dolor a las 48 horas. B) Consumo de morfina a las 24 horas. C) Consumo de morfina a las 48 horas. D) Síntomas psicomiméticos (Diferencia de proporciones). E) Síntomas psicomicéticos (RR:Riesgo relativo). Fuente autores

Sesgos en la publicación

En la gráfica de funnel plot se observa simetría en la distribución de los estudios, conservando la forma de embudo, evidenciándose en la parte superior los estudios con mayor muestra, por lo cual se considera un bajo riesgo de sesgo de publicación (**Figura 5**). Por la mínima cantidad de estudios encontrados, no fue posible realizar prueba de egger.

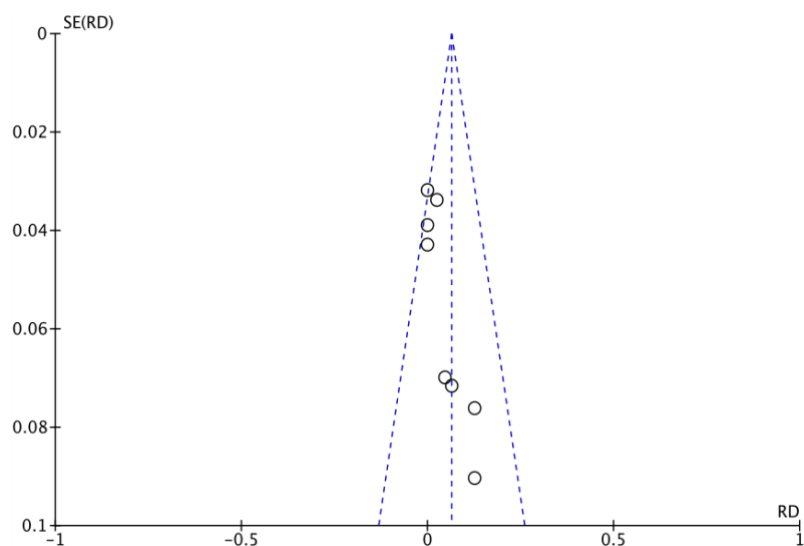


Figura 5. Funnel plot. Autoría: autores.

Para cada desenlace encontramos la siguiente calidad de información (**tabla 2**) se muestra el resumen de la certeza de la evidencia de acuerdo con el sistema GRADE.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Cambios hemodinámicos (evaluado con : Frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media)									
6	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	muy serio ^c	muy serio ^d	ninguno	Dada la alta heterogeneidad clínica y estadística existente entre todos los estudios es imposible realizar un efecto resumen común para definir los cambios hemodinámicos producidos por la infusión de ketamina en dosis analgésicas comparada con placebo.	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Dolor a las 24, 48 y 72 horas (seguimiento: rango 24 horas a 72 horas; evaluado con : Escala numérica análoga)									
6	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	Dada la alta heterogeneidad clínica y estadística existente entre todos los estudios, no se puede generalizar el efecto sobre el dolor postoperatorio de la infusión de ketamina en dosis analgésicas comparada con placebo.	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Consumo de opioides 24, 48 y 72 horas del postoperatorio (seguimiento: rango 24 horas a 72 horas; evaluado con : Equivalentes de morfina día)									
5	ensayos aleatorios	serio ^g	no es serio	muy serio ^h	muy serio ⁱ	ninguno	Dada la alta heterogeneidad clínica y estadística existente entre todos los estudios, no se puede generalizar el efecto sobre el consumo de opioides en pacientes con infusión de ketamina en dosis analgésicas comparada con placebo.	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Incidencia de síntomas psicomiméticos (seguimiento: rango 24 horas a 72 horas; evaluado con : Presencia de pesadillas, terrores, delirio, alucinaciones o agitación.)									
6	ensayos aleatorios	serio ^j	muy serio ^k	muy serio ^l	no es serio	ninguno	Dada que la heterogeneidad no fue representativa para este desenlace se considera que la infusión de ketamina en dosis analgésicas comparada con el placebo se asocia con mayor incidencia de síntomas psicomiméticos.	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Algunos estudios revisados no proporcionaron datos de cambios hemodinámicos, además no aportan información clara de la forma de aleatorización, cegamiento y no establecen el número de registro del protocolo.
b. Por ausencia de información de las variables objetivo de estudio.
c. Estos resultados fueron hallazgos secundarios en todos los estudios y no fue posible recolectar todos los datos planteados.
d. Por ausencia de información de las variables objetivo de estudio.
e. Algunos estudios revisados no proporcionan datos de escalas de dolor a las 72 horas de la intervención. Algunos estudios no proporcionan información clara de la forma de aleatorización, cegamiento y no proporcionan número de registro del protocolo.
f. No se encontraron datos de escalas de dolor a las 72 horas, lo cual era un objetivo de estudio.
g. Algunos estudios revisados no proporcionaron datos de consumo de opioides a las 72 horas, además no aportan información clara de la forma de aleatorización, cegamiento y no establecen el número de registro del protocolo.
h. Estos resultados fueron hallazgos secundarios en todos los estudios y no fue posible recolectar todos los datos planteados.
i. Por ausencia de datos del consumo de opioide a las 72 horas de la intervención.
j. Algunos estudios no aportan información clara de la forma de aleatorización, cegamiento y no establecen el número de registro del protocolo.
k. Por diferencia en los resultados de la incidencia de síntomas psicomiméticos en los diferentes estudios.
l. Estos resultados fueron hallazgos secundarios en todos los estudios.

Tabla 2. Calidad de la evidencia a través de GRADE para cada desenlace.

Autoría: Autores

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de los efectos hemodinámicos de la infusión de ketamina en dosis subanestésicas. Nuestros hallazgos muestran heterogeneidad clínica dada por diferencia en el modelo quirúrgico y heterogeneidad metodológica que impiden generar un meta-análisis para valorar el impacto de este tipo de infusiones en la presión arterial o frecuencia cardiaca de los pacientes en un modelo de dolor agudo posoperatorio. La revisión se encontró limitada por ausencia y/ o datos incompletos de las variables objetivos de estudio, por lo cual no se pudo realizar un meta-análisis. No se encontraron otras

publicaciones que evaluaran los cambios hemodinámicos como desenlaces primario.

La revisión sistemática muestra un nivel de evidencia limitada en los ensayos, donde los pacientes que recibieron infusiones con dosis bajas de ketamina no presentaron alteraciones hemodinámicas significativas en comparación con el grupo control. Como hallazgo para destacar, solo un estudio mostró en el grupo control una media de FC menor al compararla con el grupo con infusión de ketamina a las 24 horas, (DME 1.64, IC del 95%: 0.38 a 2.90), sin embargo sin catalogarse como taquicardia (>90 latidos por minuto), lo cual consideramos no tiene relevancia clínica.^{11,13}

Por otra parte en los resultados descriptivos de los estudios evaluados no se informó acerca de cambios significativos en la hemodinamia que implicaran usar otras estrategias para su estabilización, sugiriendo que el uso de infusiones de ketamina en dosis analgésicas no genera una repercusión hemodinámica importante, en los diferentes modelos quirúrgicos.¹⁵ El no encontrar cambios importantes en la hemodinamia podría explicarse porque el uso del fármaco se realiza en dosis analgésicas bajas, por ello, se podría considerar su prescripción en dosis mínimamente efectivas como parte de un esquema de analgesia multimodal, con el fin de permitir lograr una adecuada titulación de la dosis y con ello obtener un resultado benéfico del medicamento y disminuir el riesgo de presentar efectos adversos.¹⁷

No existe evidencia suficiente para guiar el uso adecuado de ketamina por temor a sus efectos adversos hemodinámicos, lo cual puede generar interrupción temprana de las infusiones sin obtener su beneficio. Consideramos que se debería realizar una investigación de alto impacto clínico, con diferentes dosis de infusiones analgésicas de ketamina que incluyan datos hemodinámicos basales y en diferentes tiempos para evaluar el comportamiento de dichas variables y con ello permitir la creación de protocolos de seguridad y monitoreo apropiados, permitiendo su uso en poblaciones de pacientes adultos y ancianos.

En cuanto a los desenlaces secundarios evaluados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en disminución de dolor y consumo de opioides, lo cual se podría explicar por tratarse de una estrategia multimodal en el control del

dolor, permitiendo un ahorro en el consumo de opioides, hallazgos ya informados por otras investigaciones.^{18, 19, 20, 21, 22} En cuanto a los síntomas psicomiméticos se encontró que la ketamina en dosis analgésicas en comparación con el placebo presenta mayor riesgo en su incidencia, efecto ya reportado la literatura,¹⁸ mas no constituye una contraindicación para su uso y se debe valorar en forma individualizada el contexto del paciente para definir su prescripción oportuna.

CONCLUSION

Nuestros hallazgos, a pesar de ser derivados de baja calidad de la evidencia sugieren que las infusiones de ketamina en dosis subanestésicas no parece afectar significativamente el comportamiento hemodinámico. Lo anterior es una oportunidad para la realización de ensayos clínicos rigurosos que evalúen el comportamiento hemodinámico como objetivo primario del estudio.

OTRA INFORMACIÓN

Registro y protocolo:

Se inscribió el protocolo al registro Prospero (NIHR), con el nombre hemodynamic response to subanesthetic doses of ketamine in patients with postoperative pain. Systematic review and meta-analysis, con el número de recibido 411659, a la espera de verificación para asignación del registro.

Responsabilidades éticas

El diseño de este estudio fue una investigación secundaria, en donde la unidad de análisis no son pacientes y de acuerdo a los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 por el cual se establecen los lineamientos científicos y técnicos de la investigación en humanos, que esta es una investigación sin riesgo por tanto no se requiere ningún tipo de consentimiento informado, ni aprobación por comité de ética de la investigación institucional.

Financiación

La financiación del estudio estuvo a cargo de los investigadores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales

Se dispone de un documento de anexos con las estrategias de búsquedas bibliográficas de cada base de datos.

Bibliografía

1. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-367. doi:10.1111/bcp.12094
2. Weiner, A. L., Vieira, L., McKay, C. A., and Bayer, M. J. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J. Emerg. Med.* 2000;(18):447–451. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00162-1.
3. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med*. 2015;16(2):383-403. doi:10.1111/pme.12619
4. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-167. doi:10.4103/0970-9185.182085.
5. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD012033. doi:10.1002/14651858.CD012033.pub4
6. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678-684. doi:10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2

7. Strayer, R. J., and Nelson, L. S. . Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am. J. Emerg. Med.* 2008;(26): 985–1028. doi: 10.1016/j.ajem.2007.12.005.
8. Vankawala J, Naples G, Avila-Quintero VJ, et al. Meta-Analysis: Hemodynamic Responses to Sub-anesthetic Doses of Ketamine in Patients With Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12:549080. doi:10.3389/fpsy.2021.549080
9. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(5):456-466. doi:10.1097/AAP.0000000000000806
10. Kamp J, Jonkman K, van Velzen M, et al. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *Br J Anaesth.* 2020;125(5):750-761. doi:10.1016/j.bja.2020.06.067
11. Webb AR, Skinner BS, Leong S, et al. The addition of a small-dose ketamine infusion to tramadol for postoperative analgesia: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2007;104(4):912-917. doi:10.1213/01.ane.0000256961.01813.da
12. Aveline C, Gautier JF, Vautier P, et al. Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: a comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain.* 2009;13(6):613-619. doi:10.1016/j.ejpain.2008.08.003
13. Deng GF, Zheng JP, Wang S, Tian B, Zhang SG. Remifentanyl combined with low-dose ketamine for postoperative analgesia of lower limb fracture: a double-blind, controlled study. *Chin J Traumatol.* 2009;12(4):223-227.
14. Joseph C, Gaillat F, Duponq R, 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 Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):e58-e65. doi:10.1093/ejcts/ezs398.

- 15.** Garg N, Panda NB, Gandhi KA, et al. Comparison of Small Dose Ketamine and Dexmedetomidine Infusion for Postoperative Analgesia in Spine Surgery--A Prospective Randomized Double-blind Placebo Controlled Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2016;28(1):27-31. doi:10.1097/ANA.000000000000193.
- 16.** Arıkan M, Aslan B, Arıkan O, Horasanlı E, But A. Comparison of the effects of magnesium and ketamine on postoperative pain and morphine consumption. A double-blind randomized controlled clinical study. *Acta Cir Bras.* 2016;31(1):67-73. doi:10.1590/S0102-865020160010000010.
- 17.** Kaur S, Saroa R, Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):378-382. doi:10.4103/0976-9668.160012
- 18.** Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012033. Published 2018 Dec 20. doi:10.1002/14651858.CD012033.pub4.
- 19.** Wang X, Lin C, Lan L, Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2021;68:110071. doi:10.1016/j.jclinane.2020.110071.
- 20.** Zakine J, Samarcq D, Lorne E, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1856-1861. doi:10.1213/ane.0b013e3181732776
- 21.** Zhou L, Yang H, Hai Y, Cheng Y. Perioperative Low-Dose Ketamine for Postoperative Pain Management in Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Res Manag.* 2022;2022:1507097. Published 2022 Mar 31. doi:10.1155/2022/1507097
- 22.** Gupta A, Mo K, Movsik J, Al Farii H. Statistical Fragility of Ketamine Infusion During Scoliosis Surgery to Reduce Opioid Tolerance and Postoperative Pain. *World Neurosurg.* 2022;164:135-142. doi:10.1016/j.wneu.2022.04.121