

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# Efecto de adicionar ketamina a la morfina en analgesia controlada por el paciente (PCA) en un modelo de laparotomía

## Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado

Adriana Cadavid Puentes\*\* Karoll A. Rodelo\* Diana P. Medina\* Ana M. Sánchez\*

### RESUMEN

**Objetivo.** Dado el potencial analgésico y de reducción del consumo de opiáceos de la ketamina, se evaluó el efecto de adicionar ketamina a la morfina a la bomba de analgesia controlada por el paciente, y se midieron desenlaces como alivio del dolor, consumo de opiáceos y efectos adversos frecuentes por opiáceos.

**Pacientes y métodos.** Ensayo clínico prospectivo, aleatorio, doble ciego en pacientes para laparotomía electiva. Ciento doce pacientes con clasificación American Society of Anesthesiologists (ASA) I, II o III entre los 18 y 85 años sometidos a laparotomía fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir 1 mg/ml de morfina (grupo 1, n=53) o 1 mg/ml de morfina más 1 mg/ml de ketamina (grupo 2, n=59).

Se evaluaron las dosis acumulativas de morfina de cada grupo a las 12, 24, 36 y 48 horas después de instalada la bomba de analgesia controlada por el paciente, escalas de alivio de dolor (escala verbal numérica en reposo y dinámico y escala categórica) y los efectos adversos: náusea y vomito, sedación, prurito y presión arterial.

**Resultados.** La intensidad del dolor fue comparable en ambos grupos. El grupo 2 (morfina más ketamina) tuvo un consumo de morfina menor (17% de reducción de la dosis de morfina), sin que fuera estadísticamente significativo. No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos entre los dos grupos.

**Conclusiones.** La ketamina iniciada en la analgesia controlada por el paciente con morfina para el control del dolor postoperatorio no reduce significativamente el consumo de morfina después de la laparotomía.

**Palabras clave:** analgesia controlada por el paciente, dolor postoperatorio, ketamina.

### SUMMARY

**Objective:** Given the analgesic potential and opioid sparing effect of ketamine, we compared the effect of adding ketamine to morphine on IV PCA (patient controlled analgesia) in a laparotomy model. We evaluated pain level, opioid consumption and frequent adverse effects of morphine in both groups.

**Patients and methods:** Randomized controlled trial in patients scheduled for elective laparotomy. One hundred and twelve patients (112) ASA I, II or III aged 18 to 85 years old were randomly assigned to receive morphine 1 mg/ml (group 1, n=53) or morphine 1 mg/ml plus ketamine 1 mg/ml (group 2 n=59). We assessed

\*\* Anestesióloga, subespecialista en Medicina del Dolor, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

\* Anestesióloga, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

[karollrodelo@gmail.com](mailto:karollrodelo@gmail.com)

Sección de Anestesiología y Reanimación, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido para publicación marzo 13 de 2008, Aceptado para publicación abril 9 de 2008

*cumulative doses of morphine for each group at 12, 24, 36 and 48 hours after installation of intravenous PCA, pain level at rest and movement, hemodynamic (arterial pressure) and opioid related effects: nausea and vomiting, sedation and pruritus between groups.*

**Results:** *Pain intensity level was similar in both groups. In group 2 (morphine plus ketamine) there was a 17% less in opioid consumption, however, this difference did not reach statistical significance. Considering adverse effects derivate from opioids, there was not a significant difference between groups.*

**Conclusion:** *Ketamine initiated with IV PCA for postoperative pain control after laparotomy does not reduce significantly morphine consumption or adverse effects related to opioid effect.*

**Key words:** *Patient controlled analgesia, postoperative pain, ketamine*

## INTRODUCCIÓN

La analgesia controlada por el paciente con morfina se usa comúnmente para el postoperatorio de cirugía mayor<sup>(1-3)</sup>. Se han usado varios fármacos adyuvantes para disminuir las necesidades de opiáceos y, por lo tanto, sus efectos adversos<sup>(4-6)</sup>.

Ha resurgido un interés por la ketamina como analgésico y adyuvante de los opiáceos, por sus propiedades farmacológicas como inhibidor de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), implicados en los fenómenos de sensibilización central, ¿refuerzo? ¿¿¿wind-up??? y memoria dolorosa, que se han descrito en el modelo de dolor de la incisión durante las primeras horas del postoperatorio<sup>(4,6,7)</sup>.

Los efectos analgésicos de la ketamina se han alcanzado con concentraciones plasmáticas de 100 ng/ml<sup>(7)</sup>. Se han utilizado diferentes modalidades de administración, desde infusión continua hasta bolos por hora y a diferentes concentraciones<sup>(8,9,11)</sup>.

La adición de ketamina a la morfina ha mostrado resultados contradictorios en la potenciación analgésica en varios modelos quirúrgicos<sup>(6,9,10,14)</sup>.

El objetivo principal del estudio fue determinar si la combinación ketamina-morfina en la analgesia controlada por el paciente provee un menor consumo de morfina y mejor control del dolor postoperatorio, que cuando se administra morfina sola después de una laparotomía. Un objetivo secundario fue describir la presencia de náuseas, vómito, sedación y retención urinaria en ambos grupos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó previa aprobación por el comité de ética e investigación de la institución. Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio.

El estudio es de tipo experimental, prospectivo, aleatorio y doble ciego.

La población incluyó pacientes entre los 18 y los 85 años de edad que fueron sometidos a laparotomía y cuyo estado físico era de 1, 2 o 3 en la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

Se excluyeron los pacientes que no entendían el manejo de la analgesia controlada por el paciente, con trastornos neurológicos o psiquiátricos, hipertensos, con enfermedad coronaria o uso crónico de opiáceos. Con base en los resultados de estudios previos<sup>(7,8)</sup> en los cuales se detectó una reducción del consumo de morfina del 20%, se calculó un tamaño de la muestra usando el programa *Stata Command*, con una desviación estándar de 20,4 mg, un error alfa de 0,05 y un poder de 0,8. Con estos parámetros, se obtuvo un tamaño de la muestra de 112 pacientes para lograr resultados significativos.

La población se seleccionó aleatoriamente con el software *Epistat* en dos grupos: el grupo 1 recibió morfina en la analgesia controlada por el paciente (n=53) y el grupo 2 recibió morfina más ketamina con el mismo sistema (n=59). La preparación de las soluciones se hizo de tal manera que la concentración final de la morfina fuera de 1 mg/ml en ambos grupos. Para el grupo de morfina más ketamina, la concentración final de ketamina fue de 1 mg/ml, es decir, una proporción de 1:1 de ambos medicamentos.

La preparación de la mezcla estuvo a cargo de la enfermera jefe de cirugía; el seguimiento de la selección aleatoria lo realizó el médico a cargo del servicio de dolor agudo y la evaluación del consumo de morfina, de la calidad de la analgesia y los eventos adversos, fue realizada por tres investigadores.

Las bombas de analgesia controlada por el paciente se programaron para dosis de 10 microgramos por kilogramo de peso para cada uno de los medicamentos, con un intervalo de seguridad de 6 minutos, una dosis límite en cuatro horas de 20 miligramos, por un periodo de 48 horas, y no se utilizó infusión basal.

La bomba de analgesia controlada por el paciente se instaló en la sala de recuperación postanestésica, partiendo de una escala numérica de 4 o menor (leve) para el dolor postoperatorio.

Los pacientes no recibieron otro tipo de analgesia adicional o sedación durante la estancia hospitalaria posquirúrgica. El evaluador hizo cuatro mediciones de las variables en cada paciente, a las 12, 24, 36 y 48 horas de instalada la bomba de analgesia controlada por el paciente, y valoró: el alivio del dolor en reposo y durante el movimiento mediante la escala verbal numérica y la escala categórica de evaluación verbal; la presencia o ausencia de efectos adversos, como náuseas, vómito, sedación, prurito y retención urinaria; la dosis acumulativa de morfina en miligramos, y variables hemodinámicas como frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria.

## RESULTADOS

La comparación de las características demográficas, el tipo de cirugía o de incisión fue similar en ambos grupos: no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (tabla 1).

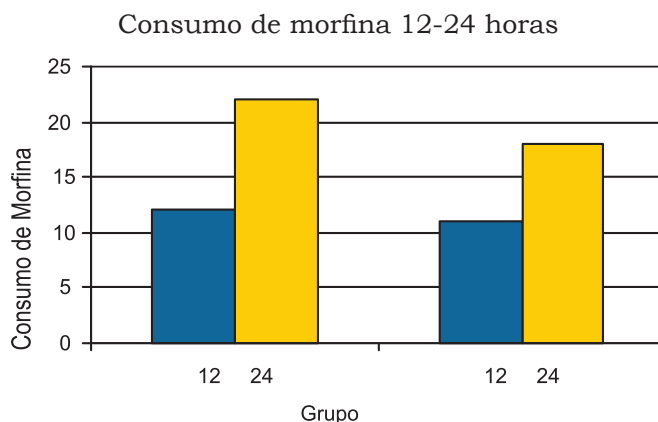
El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre el 1° de mayo de 2004 y el 30 de julio de 2005. No hubo violación del protocolo. Sólo en un caso las variables se midieron hasta las 12 horas, por salida temprana del hospital.

En la figura 1 se presentan las necesidades del opiáceo y la dosis acumulativa de morfina en miligramos para ambos grupos. El consumo de morfina en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas; la media en el grupo 1 fue de 12,02 mg y en el grupo 2 fue de 10,76 mg ( $p = 0,53$ ), a las 12 horas. A las 24 horas tampoco se encontró

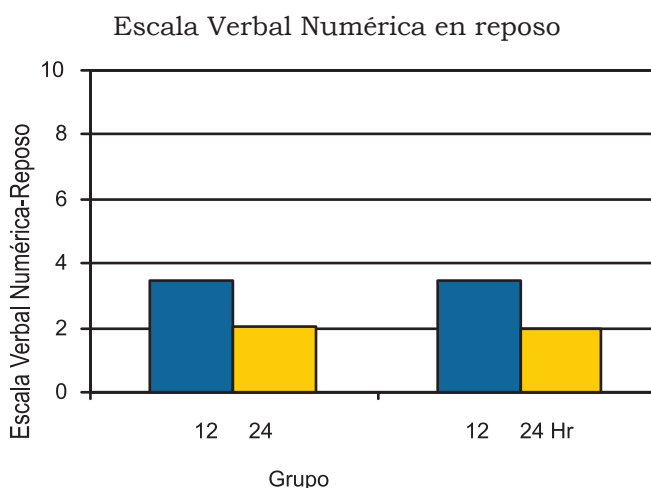
**Tabla 1**

Grupo	1		2		Valor p
	n	%	N	%	
<b>Sexo</b>					0,434
Femenino	46	86,8	48	81,4	
Masculino	7	13,2	11	18,6	
<b>Edad en años</b>					0,597
Media (DE)	50,2	(14,8)	48,7	(14,9)	
Mediana (rango: min-max)	51	(15-76)	47	(3-84)	
18-30	4	7,5	3	5,1	
31-50	21	39,6	29	49,2	
51-70	22	41,5	25	42,4	
71 o más	6	11,3	2	3,4	
<b>Peso</b>					0,570
Media (DE)	61,1	(11,8)	62,5	-11,5	
Mediana (rango: min-max)	60	(35-90)	60	(41-98)	
<b>ASA</b>					0,367
1	16	30,2	12	20,3	
2	31	58,5	42	71,2	
3	6	11,3	5	8,5	
<b>Tipo de cirugía</b>					0,941
Ooforectomía	6	11,3	5	8,5	
Histerectomía abdominal	19	35,8	26	44,1	
Hemicolectomía	2	3,8	2	3,4	
Prostactectomía	5	9,4	4	6,8	
Anexohisterectomía	13	24,5	12	20,3	
Otros	8	15,1	10	16,9	
<b>Tipo incisión</b>					0,226
I. Mediana					
Infraumbilical	15	28,3	19	32,2	
Fanestiel	29	54,7	23	39,0	
Incisión mediana supraumbilical e infraumbilical	9	17,0	15	25,4	
Otras	0	0,0	2	3,4	

**Figura 1**



**Figura 2**



una diferencia significativa entre ambos grupos, con una media de 21,86 mg en el grupo 1 y una media de 18,36 mg en el grupo 2.

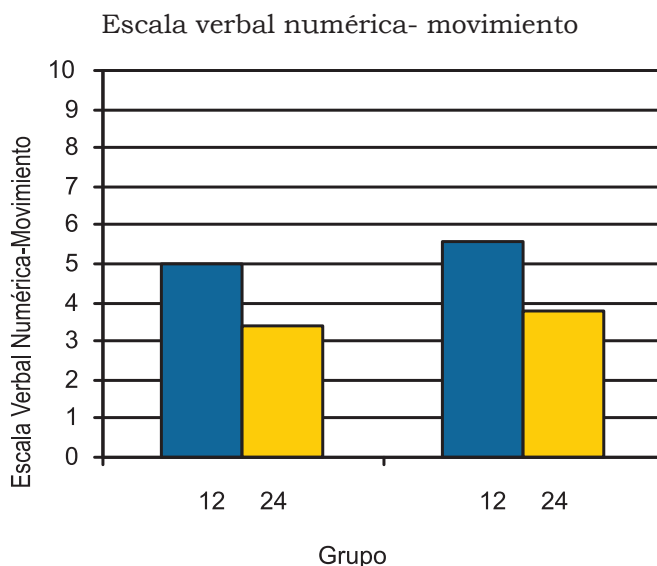
Los niveles de intensidad del dolor durante el período del estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas, ni en la escala verbal numérica ni en la escala categórica (figuras 2 y 3).

Con respecto a la frecuencia de efectos adversos, como náuseas, vómito, sedación, prurito y retención urinaria, no se halló diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (figura 4).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

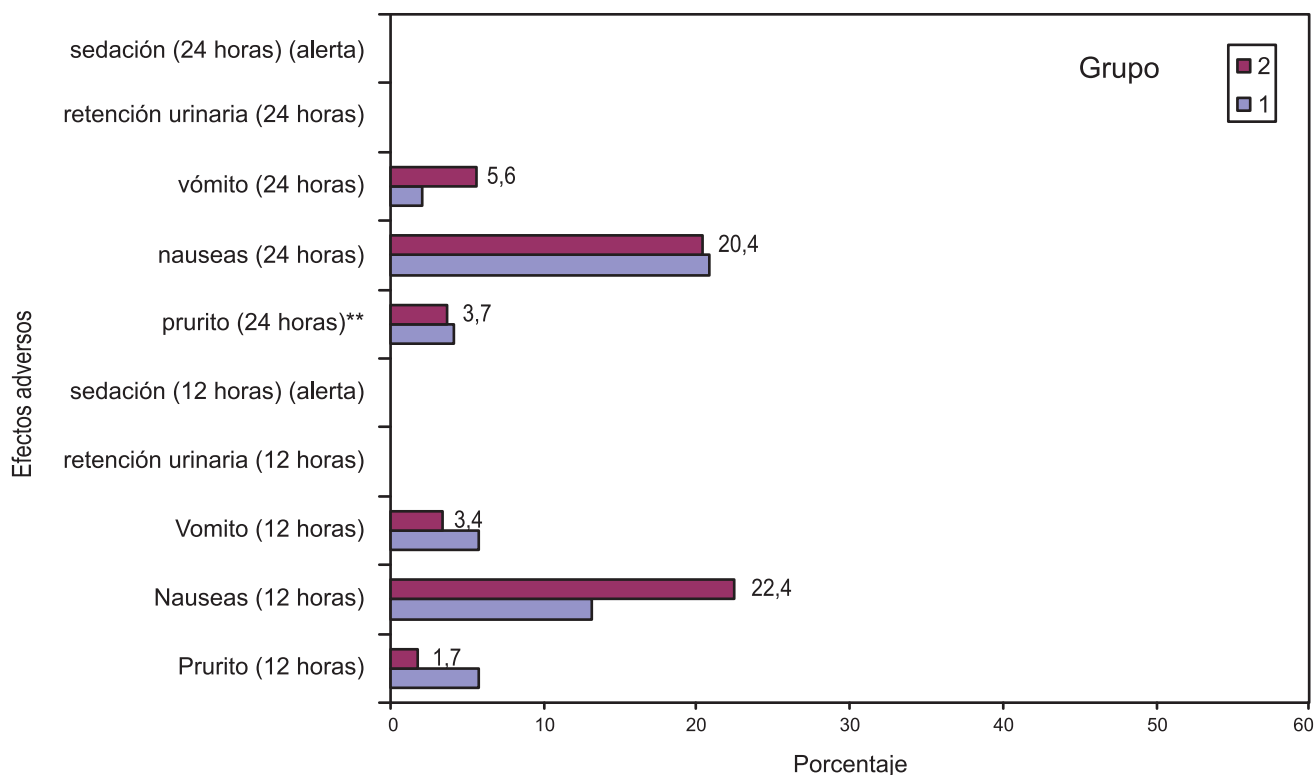
Para el análisis estadístico se usó la prueba de Mann Whitney en las escalas de alivio del dolor y la de sedación que son de tipo ordinal no paramétricas.

**Figura 3**



**Figura 4**

Efectos adversos



Para la evaluación y comparación del consumo de morfina y las variables hemodinámicas (presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) se hizo análisis por la t de Student, por ser una prueba de comparación paramétrica.

Se realizó el análisis por ji al cuadrado para establecer las diferencias en ambos grupos, con respecto

a efectos adversos como prurito, retención urinaria, náuseas y vómito.

## DISCUSIÓN

Las ventajas descritas en la literatura para la ketamina la convierten en un fármaco atractivo

para lograr sinergismo con los opiáceos<sup>(12,13)</sup>; no obstante, no se logró evidenciar en una revisión sistemática reciente, una reducción estadísticamente significativa del consumo de opiáceos o de sus efectos adversos, en el dolor agudo postoperatorio, cuando se adiciona en la analgesia controlada por el paciente<sup>(7)</sup>. En los ensayos clínicos reportados previamente, se han encontrado resultados a favor de un efecto ahorrador del opiáceo, como también trabajos en los que no se observó ninguna ventaja al adicionar ketamina a la analgesia controlada por el paciente<sup>(14-17)</sup>.

La falta de homogeneidad en la metodología y en la programación de la analgesia controlada por el paciente de los ensayos clínicos precedentes, originó la necesidad de evaluar nuevamente el papel de la ketamina en la analgesia controlada por el paciente, combinada con la morfina, además de escoger la laparotomía como modelo para dicha comparación.

En el presente estudio, no encontramos que la adición de ketamina a la morfina en la analgesia controlada por el paciente disminuya de manera estadísticamente significativa (al menos, 20%) el consumo de opiáceos durante el período postoperatorio de los pacientes sometidos a laparotomía.

Desde el punto de vista teórico, la ketamina podría ser un fármaco ideal como parte de la analgesia multimodal, debido a que su acción bloqueadora de los receptores de NMDA atenuaría el fenómeno de la sensibilización central, que en el modelo de dolor postoperatorio ocurre durante las primeras seis horas después de la incisión<sup>(18)</sup>.

Un segundo efecto farmacológico de la ketamina es la posible reducción de la hiperalgesia inducida por los opiáceos, lo cual podría sustentar su aplicación en el ámbito perioperatorio y, también, como agente útil en la analgesia preventiva, de acuerdo con estudios más recientes<sup>(9,19)</sup>, aunque este último fenómeno ha tenido también resultados tanto positivos como negativos en los ensayos clínicos reportados en la literatura.

En nuestro ensayo, la reducción del consumo de morfina en el grupo de morfina más ketamina fue de 17% (21,86 mg en el grupo con morfina Vs. 18,36 mg en el grupo con morfina más ketamina) a las 24 horas. La falta de significado estadístico en nuestra comparación podría explicarse por diversas razones.

La administración de ketamina con la bomba de analgesia controlada por el paciente a demanda dentro de la analgesia multimodal, probablemente no sea suficiente para que se logre una dosis inicial efectiva de este fármaco que provoque un efecto

terapéutico importante. Por ensayos previos, se sabe que las dosis mínimas efectivas de ketamina como analgésico son de 0,1 a 0,2 mg/kg<sup>(13)</sup>, lo cual contrasta con la analgesia con opiáceos, en la cual son variables las dosis necesarias para la analgesia inicial o de rescate y aparentemente no existe una dosis mínima de analgesia.

Con base en esta hipótesis, se esperaría que el efecto ahorrador de opiáceo de la ketamina cuando se utiliza solamente mediante analgesia controlada por el paciente con la morfina, se presente luego de varias horas de iniciada la analgesia. En nuestros resultados, el mayor porcentaje de reducción del consumo de morfina se presentó a las 24 horas de iniciada la analgesia controlada por el paciente.

Si bien el rango terapéutico de la ketamina es estrecho, principalmente limitado por sus efectos psicotrópicos y cardiovasculares, sería razonable garantizar una dosis que redujera el fenómeno de sensibilización central. No obstante, la vida media corta de la ketamina hace pensar que se requiere una dosis inicial de «impregnación», y unos niveles séricos estables sucesivos. En uno de los ensayos en los que se ha evidenciado un papel favorable de la ketamina como ahorrador de opiáceos<sup>(8)</sup>, se emplearon dosis iniciales y, también, dosis sucesivas.

En relación con los efectos adversos de la combinación de morfina más ketamina en la analgesia controlada por el paciente, existe una serie reciente y con un amplio número de pacientes (n=1.026) en la que se reporta la seguridad de dicha combinación<sup>(20)</sup>.

En nuestro ensayo, solamente nos limitamos a describirlos y a compararlos entre ambos grupos, aclarando que el cálculo de la muestra no tiene un número de pacientes con el poder suficiente para detectar efectos adversos de forma importante. Sin embargo, los resultados fueron muy similares en cuanto a la frecuencia de efectos adversos de dicha serie de casos.

Considerando el modelo de laparotomía usado en nuestro ensayo, posiblemente las dosis necesarias de opiáceo promedio descritas para este tipo de cirugía<sup>(21)</sup>, que son menores al compararlas con cirugías como la toracotomía, puedan proveer una adecuada analgesia a expensas solamente del opiáceo.

Para el caso de cirugías con alta demanda de opiáceos, el impacto de la combinación de morfina más ketamina puede ser más efectivo tanto en el grado de analgesia como en la reducción de efectos adversos, ya que frente a la mayor necesidad de opiáceos, el papel de la ketamina como agonista



opiáceo y antagonista de NMDA y, por lo tanto, reductor de hiperalgesia por opiáceos –en teoría– produciría un efecto ahorrador de opiáceos mas significativo y, por lo tanto, menos efectos adversos derivados de los mismos. Un ensayo con este tipo de cirugías es un paso prometedor para definir mejor el papel de la ketamina en la analgesia controlada por el paciente.

En resumen, la combinación de morfina más ketamina en la analgesia controlada por el paciente en el presente trabajo se asoció a una reducción de 17% del consumo acumulativo de opiáceos a las 24 horas del postoperatorio, sin que esta reducción fuera estadísticamente significativa.

Sería interesante investigar si esta intervención puede optimizarse con una dosis inicial efectiva de

ketamina transoperatoria y mantener los niveles plasmáticos por medio de la analgesia controlada por el paciente, teniendo en cuenta el posible papel de la ketamina en la prevención de los síndromes dolorosos crónicos postoperatorios; hasta hoy, hay poca evidencia sobre esta influencia en la literatura, pero tiene un sustento teórico que genera gran expectativa.

## AGRADECIMIENTOS

Los investigadores agradecen al grupo de anestesiólogos y de dolor y cuidados paliativos del Hospital Universitario San Vicente de Paúl por toda su disposición y colaboración para la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, Fleisher LA. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30:516-22.
2. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. I. Evidence from Publisher data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409-23.
3. Rathmell **¿iniciales?**, et al. Acute post surgical pain management: a critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:1-42.
4. Cepeda S, Álvarez H, Morales O, Carr D. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain.* 2004;107:41-6.
5. Tramer MR, Walder B. Efficacy adverse effects of prophylactic antiemetics during PCA therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 1999;88:1354-61.
6. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97:1108-16.
7. Kathirvel S, Balachundhar S, Stinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99:482-95.
8. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion J, Malledant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:843-7.
9. Joly V, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005;103:147-55.
10. Murdoch C, Crooks B, Miller C. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient controlled analgesia. *Anaesthesia.* 2002;57:484-500.
11. Javery K, Ussery T, Steger H, Coldough G. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 1996;43:212-5.
12. Reves J, et al. Intravenous nonopioid anesthetics. En: Miller R, editor. *Miller's anesthesia.* Philadelphia: Hanley and Belfus; 2005. p. 317-78.
13. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology.* 2005;102:211-20.
14. Adriessenes G, et al. Postoperative analgesia with intravenous patient controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth.* 1999;83:393-6.
15. Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. Patient controlled analgesia ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2001;29:246-51.
16. Reeves M, Lidholm E, Myles P, Fletcher H, Hunt J. Adding ketamine to morphine for patient controlled analgesia alter major abdominal surgery: A double blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2001;93:116-20.
17. Svetcic G, Gentlini A, Eichenberger U, Luginbühl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient controlled analgesia. **¿Revista?** 2003;98:1195-205.
18. Oye I. Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:747-9.
19. Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:518-23.
20. Svetcic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative controlled analgesia: an audit with 1,026 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:870-5.
21. Ready LB. Acute pain: lessons learned from 25,000 patients. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:499-505.