

**IMPACTO DE LA KETAMINA SOBRE EL DOLOR
POSOPERATORIO EN PACIENTES LLEVADOS A
PROSTATECTOMIA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT EN LA
FUNDACIÓN SANTA FÉ DE BOGOTÁ ENTRE EL AÑO 2015 Y 2019**

Miguel Andrey Puerto Nausa

Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá

Departamento de Anestesiología

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Especialización en Anestesiología y Reanimación

2022

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION ANESTESIOLOGIA Y REANIMACIÓN**

**IMPACTO DE LA KETAMINA SOBRE EL DOLOR
POSOPERATORIO EN PACIENTES LLEVADOS A
PROSTECTOMIA ROBÓTICA EN LA FUNDACIÓN SANTA FÉ DE
BOGOTA ENTRE EL AÑO 2015 Y 2019**

**Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá
Departamento de Anestesiología**

Investigación de posgrado médico

Dr. Miguel Andrey Puerto Nausa
Investigador principal

Dr. Guillermo Madrid Diaz
Investigador asociado

Dr. Mario Mendoza
Asesor metodológico

Dr. Guillermo Madrid
Asesor estadístico- temático

Nota de aprobación

Director de investigaciones

Director división de postgrados

Director del programa

Presidente del jurado

Jurado

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Agradezco a cada uno de los autores y asesores quienes con sus contribuciones fueron pieza fundamental para la realización de este trabajo. Al departamento de anestesiología y al centro de estudios clínicos del hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá por permitir el desarrollo de este proyecto de investigación.

Tabla de contenido

Resumen	10
Introducción	11
Marco teórico	12
Problema de estudio	17
Justificación	18
Objetivos	19
Propósito	20
Metodología	21
Tipo de estudio y diseño general del estudio	21
Pregunta de investigación	21
Población de referencia y muestra	22
Criterios de admisión	22
Sesgos	23
Descripción de variables	23
Hipótesis	25
Técnica de recolección de información	25
Análisis estadístico	27
Aspectos éticos	28
Cronograma	29
Presupuesto	30
Resultados	31
Discusión	35

Conclusiones	38
Referencias	39
Anexos	41

Lista de tablas

Tabla 1 Matriz de variables	23
Tabla 2 Cronograma de actividades	29
Tabla 3 Presupuesto	30
Tabla 4 Distribución participantes	30
Tabla 5 Datos demográficos	31
Tabla 6 Resultados dolor posoperatorio	32
Tabla 7 Consumo de opioides y complicaciones	33

Lista de gráficas

Figura 1 Distribución de participantes	32
Figura 2 Evaluación de dolor pacientes que recibieron ketamina	33
Figura 3 Evaluación de dolor pacientes que no recibieron ketamina	34

La prostatectomía radical asistida por robot se ha convertido en la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado al asociarse a menor pérdida sanguínea y estancias hospitalarias más breves que la cirugía abierta. El uso de infusiones de ketamina se ha incrementado en los últimos años como parte de la estrategia para el manejo de dolor en el período perioperatorio principalmente en personas con dolor refractario con el fin de disminuir el requerimiento de opioides. Sin embargo, la evidencia sobre el efecto de la ketamina en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot es limitada. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de la ketamina intravenosa en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot. Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot bajo anestesia general desde abril de 2015 hasta diciembre de 2019. Se excluyeron pacientes con trastornos cognitivos previos y aquellos que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos. Se comparó el dolor posoperatorio y el consumo de opiáceos en los pacientes que recibieron manejo con ketamina intraoperatoria y los que no. El dolor posoperatorio se evaluó en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) mediante la Escala Visual Analógica (EVA). Se definió control adecuado del dolor como una EVA ≤ 4 . Se utilizaron la prueba de chi-cuadrado de Pearson, la prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney según corresponda. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se incluyeron un total de 301 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 38 pacientes (12,62%) recibieron ketamina intravenosa y 263 pacientes (87,38%) no lo recibieron. No se encontraron diferencia estadísticamente significativa en la valoración de severidad de dolor posoperatorio en recuperación para ausencia de dolor, dolor leve, moderado y severo ($p=0,283$). No se encontraron diferencias en los requerimientos de opioides entre grupos ($p=0,569$) En cuanto al análisis de los efectos adversos no encontramos diferencias estadísticamente en bradicardia ($p=0,7$), hipotensión ($p=0,7$), náuseas posoperatorias ($p=0,096$), vómito posoperatorio (0,235 complicaciones anestésicas ($p=0,99$) ni tiempo de hospitalización ($p=0,04$) entre los dos grupos de estudio. La administración de ketamina intravenosa no mostró beneficios sobre el dolor posoperatorio en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot ni en cuanto a disminución de valoración de intensidad, así como tampoco en reducción del consumo de opioides.

Palabras clave: Prostatectomía asistida por robot, Ketamina, Analgesia posoperatoria.

Introducción

La prostatectomía radical asistida por robot se ha convertido en la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado al asociarse a menor pérdida sanguínea y estancias hospitalarias más breves que la cirugía abierta.

El uso de infusiones de ketamina se ha incrementado en los últimos años como parte de la estrategia para el manejo de dolor en el período perioperatorio principalmente en personas con dolor refractario con el fin de disminuir el requerimiento de opioides. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de la ketamina en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot es limitada, por lo tanto, este estudio pretende describir los efectos de la administración intraoperatoria de ketamina intravenosa en el control de dolor posoperatorio, con el fin de convertirse en base a próximos estudios que permitan la optimización de la terapia analgésica en este grupo de pacientes.

Marco teórico

El cáncer de próstata afecta a millones de hombres cada año. En las regiones de altos ingresos, se encuentra entre las neoplasias malignas sólidas más comunes y el pronóstico varía ampliamente según la edad, el origen étnico, los antecedentes genéticos y la etapa de progresión. (1) Es el segundo cáncer más común en hombres después del cáncer de pulmón, más de 1,2 millones de casos nuevos son diagnosticados al año, y las muertes globales relacionadas con el cáncer de próstata supera las 350.000 anuales, lo que la convierte en una de las principales causas de muerte asociada al cáncer en hombres. (1) En Colombia, es el cáncer más frecuente en hombres y se asocia a una alta tasa de morbimortalidad (2)

La edad, el origen afroamericano y los antecedentes familiares de cáncer de próstata tanto paterno como materno son factores de riesgo bien establecidos. (3)

La prostatectomía radical es el único tratamiento para el cáncer de próstata localizado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia específica del cáncer comparada al manejo conservador. (3)

La descripción inicial de la prostatectomía radical para tratar el cáncer de próstata generalmente se atribuye a Hugh Hampton Young, quien publicó el procedimiento en el año 1905. (4,5) El método quirúrgico abierto ha sido reemplazado por el método asistido por robot mínimamente invasivo, disminuyendo la estancia hospitalaria a solo 24 horas, con una tasa de transfusión sanguínea cercana a cero, y reduciendo la incidencia de incontinencia urinaria. (6,7,8) La rápida adopción de la prostatectomía radical asistida por robot (RARP) en los últimos 20 años constituye el cambio técnico importante más reciente a este

procedimiento, permitiendo el manejo quirúrgico como una opción terapéutica para muchos hombres a los que anteriormente no se les podía ofrecer una cirugía de extirpación del cáncer de próstata. (6)

La prostatectomía radical asistida por robot se ha convertido en la operación de elección para el cáncer de próstata tanto localizado como localmente avanzado reemplazando casi por completo a la prostatectomía radical laparoscópica estándar, en 2010, se estimó que el 80 % de las prostatectomías radicales en los Estados Unidos se realizaron de forma robótica. (5,6)

En Colombia, el uso de esta técnica es limitado debido a los altos costos asociados. El hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá es uno de los pocos centros en el país que ofrece este abordaje, iniciando el programa de cirugía asistida por robot en 2015 realizado aproximadamente 300 intervenciones. (9)

La cirugía mínimamente invasiva ofrece una reducción del dolor y del uso de opioides en el posoperatorio en comparación con la cirugía abierta, sin embargo, se desconoce si los beneficios de la prostatectomía radical asistida por robot con respecto al dolor posoperatorio temprano afectan el uso de opioides a largo plazo. (10)

La prostatectomía radical asistida por robot se ha asociado con un riesgo menor de desarrollar un uso persistente o prolongado de opioides en comparación con la cirugía tradicional, incluso se ha reportado hasta un 35 % menos de probabilidades de desarrollar uso persistente de opioides. (10)

La actual epidemia opiode ha impulsado la reducción en el uso perioperatorio de opiáceos posterior a intervenciones quirúrgicas incluyendo la prostatectomía radical asistida por robot, sin embargo, aún existe poca evidencia con respecto a la seguridad y eficacia de los regímenes de manejo del dolor que ahorran opioides. (11)

La prostatectomía radical abierta requiere un aumento en la administración perioperatoria de morfina al ser comparada con su abordaje mínimamente invasivo, aunque se han reportado evaluaciones de percepción del dolor sin diferencias significativas entre ambos grupos se ha descrito su beneficio en la reducción del uso persistente de opioides a largo plazo. (12)

La ketamina es un análogo de la fenciclidina y un agente anestésico disociativo el cual fue utilizado por primera vez como anestésico general en la década de 1960, sin embargo, el uso de ketamina en concentraciones subanestésicas para el tratamiento del dolor agudo se ha incrementado en los últimos años (13,14) convirtiendo a las infusiones en un pilar del tratamiento en el período perioperatorio principalmente en personas con dolor refractario y en pacientes tolerantes a los opioides. (13)

Las propiedades analgésicas de la ketamina en el dolor agudo probablemente se derivan de su antagonismo reversible del receptor N- metil- D- aspartato, aunque también se han descrito efectos sobre los receptores opioides μ , los receptores muscarínicos, los receptores monoaminérgicos, los receptores del ácido γ -aminobutírico entre otros, lo que convierte este medicamento en una herramienta en los enfoques multimodales de control del dolor. (13)

Se ha utilizado con éxito para tratar el dolor agudo en diferentes incluyendo crisis de células falciformes, el cólico renal y los traumatismos. (13)

Una de las razones que explican el aumento de su uso en el dolor agudo es el creciente esfuerzo por reducir el riesgo del uso crónico de opioides después de la exposición aguda y sus complicaciones posteriores, incluida la adicción (15,16) Sin embargo aún existen interrogantes tanto para médicos como para pacientes en cuanto a la variabilidad en la

selección de pacientes, los regímenes de dosificación de medicamentos y los protocolos de manejo. (13)

Los pacientes en los que se ha descrito un mayor beneficio en el uso de ketamina en dosis subanestésicas en el contexto del dolor agudo involucran varias categorías amplias incluyendo a aquellos sometidos a cirugía en los que el dolor postoperatorio esperado será severo como lo son los llevados a cirugía abdominal superior y torácica, donde se ha informado el mayor beneficio en la reducción de opioides, así como procedimientos abdominales inferiores, intraabdominales y ortopédicos (extremidades y columna). (14)

La ketamina tiene efectos ahorradores de morfina en dosis subanestésicas manteniendo estabilidad respiratoria y hemodinámica, adicionalmente, las dosis bajas de ketamina no están relacionadas al aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial alta generalmente asociadas con la administración de ketamina. (17) Aunque también se han descrito efectos psicomáticos que conducen a la anestesia disociativa y la agitación de emergencia estos se relacionan principalmente a dosis mayores a las utilizadas para el manejo analgésico. (17,18)

Un área en la que la ketamina puede ser de utilidad es en la modulación del desarrollo del dolor posoperatorio persistente el cual puede tener una incidencia de hasta el 50 % en algunas intervenciones en un contexto en el que se busca desestimar el uso de opiáceos relacionado al abuso actual de este grupo farmacológico (19)

Si bien la ketamina perioperatoria en dosis bajas reduce el consumo de opioides y el dolor posquirúrgico crónico, no se han demostrado los efectos analgésicos a largo plazo de la ketamina en pacientes con dolor crónico. (20) sin embargo al ser un fármaco ampliamente

disponible y de bajo costo en comparación con otras terapias farmacológicas se continúan realizando investigaciones acerca de su eficacia y su dosificación con el fin de ampliar las indicaciones de su uso. (21)

Una mejor comprensión del manejo analgésico con ketamina, puede mejorar la forma en que se maneja el dolor agudo y crónico y ofrecer opciones de tratamiento adicionales para los pacientes. (21)

Problema

La prostatectomía radical asistida por robot se ha convertido en la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento del cáncer de próstata (5,6), sin embargo, actualmente no se ha establecido con claridad el mejor esquema anestésico y analgésico para este procedimiento quirúrgico. El control inadecuado del dolor posoperatorio aumenta el riesgo de complicaciones y resultados desfavorables para el paciente, prolongando la estancia hospitalaria y los efectos adversos asociados al uso de opiáceos, especialmente en pacientes con dolor refractario o intolerancia a este grupo farmacológico (11). El uso de infusiones de ketamina se ha incrementado en los últimos años como parte de la estrategia para el manejo de dolor en el período perioperatorio (13,14). Actualmente la información acerca del efecto del uso de ketamina intraoperatoria en pacientes llevados a prostatectomía asistida por robot es limitada, si bien los efectos benéficos en el control de dolor agudo han sido descritos existe una importante variabilidad en cuanto a la selección de pacientes, los regímenes de dosificación y los protocolos de manejo (13). Aunque se han realizado descripciones de series de pacientes llevados a esta intervención, no se ha evaluado el impacto de esta terapia analgésica en el control de dolor posoperatorio. ¿Cuál es el impacto del uso de ketamina sobre el dolor posoperatorio en pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot?

Justificación

Este estudio se realiza con el fin de aportar evidencia sobre el impacto analgésico posoperatorio del uso de ketamina en el intraoperatorio en pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot, la cual servirá como herramienta para la toma de decisiones al momento de definir el mejor esquema analgésico en este grupo de pacientes, que finalmente tendrá repercusión en desenlaces como estancia hospitalaria y consumo de opioides.

La fundación Santa Fe de Bogotá, a partir de abril de 2015 inició el programa de cirugía robótica, cuenta con acreditación internacional, en el momento más del 70 % de las prostatectomías anuales se realizan a través de esta herramienta, siendo uno de los pocos centros en el país que ofrece este abordaje, por lo que cuenta con la experiencia necesaria en este tipo de intervenciones para el desarrollo de este estudio.

De acuerdo a la metodología propuesta se considera un estudio de bajo costo, cuyos resultados podrán ser extrapolados a poblaciones de similares características.

En esta investigación no se compromete la seguridad del paciente ni configura un riesgo adicional a los inherentes al procedimiento quirúrgico, siguiendo las recomendaciones éticas consignadas en la declaración de Helsinki bajo el principio de justicia y beneficencia.

Los resultados de esta investigación permitirán ampliar el conocimiento sobre el manejo analgésico de esta intervención, lo cual contribuirá al equipo médico para la toma de decisiones que finalmente brindaran un beneficio a los pacientes.

Adicionalmente este trabajo buscara ser punto de partida para nuevas investigaciones en el estudio del esquema analgésico apropiado para esta intervención en esta población.

Objetivos

Objetivo general

Analizar el impacto de la ketamina sobre el dolor posoperatorio en pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot en la fundación Santa Fé de Bogotá en el periodo comprendido entre el año 2015 y 2019.

Objetivos específicos

1. Evaluar la intensidad de dolor posoperatorio de los pacientes llevados a prostatectomía robótica, expuestos y no expuestos a ketamina.
2. Analizar desenlaces clínicos de los pacientes llevados a prostatectomía robótica expuestos o no al uso de ketamina incluyendo complicaciones anestésicas (bradicardia, hipotensión, náuseas, vomito).
3. Observar posibles asociaciones de factores demográficos y desenlaces clínicos de los pacientes llevados a prostatectomía robótica expuestos o no al uso de ketamina.
4. Evaluar la necesidad de rescate y el consumo de opioides en los pacientes sometidos a prostatectomía robótica expuestos o no al uso de ketamina intraoperatoria.

Propósito

El propósito de este trabajo consiste en describir y analizar el impacto de la ketamina intravenosa en los pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot sobre el dolor posoperatorio a través de la evaluación del dolor y la cuantificación del consumo de opioides con el fin de contribuir al conocimiento que permita optimizar la terapia analgésica en este grupo de pacientes.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio y diseño general del estudio

Estudio unicentrico, analítico, retrospectivo en el que se evalúa el impacto de la ketamina sobre el dolor posoperatorio en los pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot en la fundación santa fe de Bogotá entre el año 2015 y 2019

Se realizará una revisión de historia clínica de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

La elección de técnica anestésica, estrategia analgésica y profilaxis antiemética fue elegida por el anestesiólogo programado en el procedimiento, según su criterio.

Los datos obtenidos fueron registrados en un documento de Microsoft Excel® por los miembros del grupo de investigación.

Se realizó protección de los datos de los pacientes participantes según los protocolos establecidos.

Posterior al registro de los pacientes se realizó el análisis estadístico una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, de acuerdo a los objetivos establecidos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto del uso de ketamina sobre el dolor posoperatorio en pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot en la fundación Santa fe de Bogotá entre el año 2015-2019?

Población referencia y muestra

Población universo: Pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot en la fundación Santa Fe Bogotá durante los años 2015-2019

Población accesible: Pacientes mayores de 18 años llevados a prostatectomía radical asistida por robot en la fundación Santa Fe Bogotá durante los años 2015-2019 que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de admisión

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes mayores de 18 años
- b) Pacientes programados para prostatectomía radical asistida pro robot

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que requieran unidad de cuidados intensivos posoperatoria
- b) Datos faltantes en historia clínica
- c) Enfermedades psiquiátricas

Tamaño de muestra

Se consideró una muestra por conveniencia de 301 pacientes, de acuerdo al promedio de número de casos por año realizados en la Fundación Santa Fé de Bogotá para este tipo de intervención quirúrgica.

Control de sesgos

Sesgo de selección: Se estableció una selección de muestra por conveniencia de acuerdo a la casuística de la prostatectomía asistida por robot en la Fundación Santa Fe de Bogotá incluyendo pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Sesgo de información: Los datos de las variables son extraídos de la historia clínica de la institución, esta será realizada por los participantes de manera manual posterior al entrenamiento en el diligenciamiento de la herramienta de recolección y en caso de obtener valores anormales se realizará una nueva verificación para controlar la información.

Descripción de variables

Tabla 1. Matriz de variables

Nombre	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Generales			
Número de Historia clínica	Identificador de historia clínica número de documento	Número de cédula, pasaporte, cedula de extranjería.	Cuantitativa, Números enteros desde el 1
Fecha de Cirugía	Fecha procedimiento quirúrgico registrado en historia clínica	Fecha procedimiento quirúrgico registrado en historia clínica	Cuantitativa, continuo día, mes, año
Edad	Duración de la existencia de un individuo en unidades de tiempo	Día de cumpleaños	Cuantitativa, Continua
Antecedentes			
Índice de Masa Corporal	Relación entre masa y superficie corporal	Peso en kilogramos dividido en talla en metros elevada al cuadrado	Cuantitativa, independiente

Hipertensión Arterial	Antecedente de hipertensión arterial diagnosticada previo a procedimiento	Antecedente de hipertensión arterial registrado en historia clínica	Cualitativa, dicotómica 0= no 1= si
Diabetes Mellitus	Antecedente de diabetes mellitus diagnosticada previo a procedimiento	Antecedente de diabetes mellitus registrado en historia clínica	Cualitativa, dicotómica 0= no 1= si
Cirugía Abdominal	Intervenciones quirúrgicas en abdomen realizadas previo a intervención	Antecedentes quirúrgicos abdominales en historia clínica	Cualitativa, dicotómica 0= no 1= si
Anestesia			
Tipo de Anestesia	Técnicas anestésicas utilizadas para la administración de anestesia general	Técnica utilizada en intervención registrada en récord anestésico	Cualitativa, dicotómica 1= TIVA 2= Balanceada
Dexmedetomidina	Fármaco alfa 2 agonista administrado en infusión continua con fines analgésicos	Administración intravenosa registrada en récord anestésico	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Ketamina	Fármaco antagonista NMDA administrado en infusión continua o en bolo con fines analgésicos durante intervenciones	Administración intravenosa registrada en récord anestésico	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Complicaciones en anestesia	Eventos inesperados no atribuibles a intervención quirúrgica presentados en transoperatorio	Complicaciones anestésicas registradas en historia clínica por anestesia	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Hipotensión	Disminución de valores medidos de tensión arterial media menor a 60mmHg	Registro de un valor de tensión arterial media menor a 60mmHg registrada en recuperación en récord de enfermería	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Bradycardia	Disminución de valores medidos de frecuencia cardiaca < 60 latidos por minuto	Registro de un valor de frecuencia cardiaca menor a 60 registrada en recuperación en récord de enfermería	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si

Posoperatorio			
Necesidad de opioides de rescate	Uso de dosis analgésicas de opioide adicionales solicitados por paciente	Requerimiento de dosis de rescate de opioide registradas por enfermería	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Dosis equivalente morfina	Cantidad en unidades de medida de analgésico administrados equivalentes a morfina	Suma de dosis analgésicas administradas en recuperación en equivalentes de morfina	Cuantitativa, continua Números enteros desde el 1 aproximado valor mayor
Nauseas postoperatorias	Sensación que indica proximidad de emesis referido por pacientes	Presencia de nauseas en recuperación registrado en notas de enfermería durante estancia en recuperación	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Vomito postoperatorio	Expulsión de contenido gastrointestinal por la boca referido por pacientes	Presencia de vómito en recuperación registrado en notas de enfermería durante estancia en recuperación	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Tiempo recuperación	Duración de paciente en recuperación hasta traslado a hospitalización	Tiempo en minutos transcurridos entre el ingreso a recuperación y la salida a habitación	Cuantitativa, continua en minutos
Clínica de dolor	Grupo médico encargado de la evaluación y tratamiento de dolor	Solicitud de interconsulta registrada en historia clínica	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si
Dolor postoperatorio	Experiencia sensorial y emocional desagradable asociado a lesión referida por el paciente	Valoración de dolor referido por paciente a través de la escala verbal análoga del dolor registrada por enfermería en historia clínica.	Cualitativa, ordinal 0 = Sin dolor (EVA 0-1) 1 = Leve (EVA 2-4) 2= Moderado (EVA 5-7) 3 = Severo (EVA 8-10)
Uso de medicamentos para NVPO	Requerimiento de antieméticos para control de nauseas y/o vomito	Administración de dosis de antieméticos en recuperación	Cualitativa, dicotómica 0= No 1= Si

La valoración de intensidad de dolor se realizó a través de la escala verbal análoga del dolor definido 0 como ausencia de dolor y 10 como el dolor mas intenso, y se clasifico en 4 grupos sin dolor (EVA 0-1), leve (EVA 2-4), moderado (EVA 5-7) y severo (EVA 8-10).

Hipótesis

Nula: No hay diferencia estadísticamente significativa ($< 10\%$) en la valoración de dolor con el uso de ketamina en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el periodo 2015-2019.

Alterna: Hay diferencia estadísticamente significativa ($\geq 10\%$) en la valoración de dolor con el uso de ketamina en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el periodo 2015-2019.

Técnica de recolección de la información

Se registrarán los datos de las variables a través de un instrumento de recolección los cuales serán extraídos de las historias clínicas de los pacientes llevados a prostatectomía asistida por robot durante el periodo 2015-2019 que cumplieron los criterios de selección. El registro se realizará únicamente por los participantes de esta investigación manteniendo la confidencialidad y la rigurosidad que el proyecto demanda.

Análisis estadístico

Los datos serán registrados en la herramienta de recolección (Anexo 1) para su posterior transcripción en la base de datos electrónica en formato Microsoft Excel (V.2017)

Se realizó un análisis exploratorio de datos para la descripción de las características de la muestra. Con el fin de determinar las variables asociadas al uso de ketamina se realizará un análisis mediante la prueba Chi-Cuadrado y Exacta de Fischer, z de proporciones para comparar las poblaciones con y sin el uso de ketamina, y OR para determinar la presencia de factor protector, se tomará la diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p \leq 0.05$.

Se hará uso de la herramienta SPSS V26 y Real Statististics v7.6 Feb 2021 y/o R v 4.3 octubre 2020.

Aspectos éticos

Este proyecto se realiza bajo las normas establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

En esta investigación no se compromete la seguridad del paciente ni configura un riesgo adicional a los inherentes al procedimiento quirúrgico. De ninguna forma intervendrá en la atención clínica de los pacientes participantes de este estudio.

Los datos serán extraídos de la historia clínica a través de la herramienta de recolección únicamente por miembros vinculados a la presente investigación. El diseño del protocolo se realizó siguiendo las recomendaciones éticas consignadas en la declaración de Helsinki y manteniendo los principios de justicia, beneficencia no maleficencia y autonomía, y será sometido a evaluación por el comité corporativo de ética en investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Al terminar el estudio se presentarán los resultados finales manteniendo la confidencialidad de los datos recolectados.

Cronograma

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividades	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021
Elaboración de protocolo															
Aprobación de protocolo															
Recolección de datos															
Revisión de datos															
Análisis de resultados															
Elaboración informe final															
Elaboración artículo final															

Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto

Materiales	Justificación	Total
Papelería	Fotocopias, elaboración de informes	\$ 50.000
Lápices, esferos, resaltadores, etc.	Escritura	\$10.000
Medios magnéticos	Recuperación de información	\$ 50.000
Impresora	Impresión de informes	\$100.000
Empastado	Presentación de informes	\$200.000
Publicación	Publicación de resultados	\$ 2'500.000
Total		\$2'910.000

Tabla 4. Distribuciones participantes

Participantes	Formación académica	Funciones	Dedicación	Honorarios
Guillermo Madrid	Especialista	Coordinados	20 horas	2'500.000
Miguel Andrey Puerto Nausa	Residente anestesiología y Reanimación Fundación Santa Fe de Bogotá	Construcción de protocolo/ Recolección de Datos/ Análisis e interpretación de datos	60 horas	3'500.000
María Camila Montoya	Médico, Asistente de investigación	Recolección de datos	12 horas	1'000.000
Epidemiólogo	Médico con maestría	Análisis de datos e interpretación	10 horas	1'000.000
Gerardo Ardila	Estadista	Análisis de datos	10 horas	1'000.000
Total				9'000.000

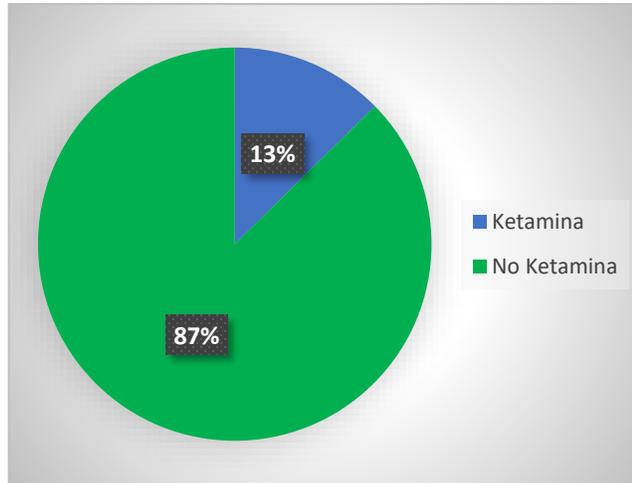
Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 301 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En la tabla 5 se describen las características poblacionales, de los cuales 38 pacientes (12,62%) recibieron ketamina intravenosa y 263 pacientes (87,38%) no lo recibieron (Figura 1). No se observan diferencias significativas entre los grupos a estudio.

Tabla 5. Datos demográficos

	Pacientes que no recibieron ketamina (n=263)		Pacientes que recibieron Ketamina (n=38)		Valor p
	n / mediana	% / IQR	n / mediana	% / IQR	
Edad	62	57 – 67	61,5	56,75 - 67	0,925
IMC	26,3	24,2 - 28,7	24,925	24,2 - 27,34	0,286
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	107	41%	17	45%	0,635
Diabetes mellitus	29	11%	4	11%	0,926
Cirugía abdominal previa	77	29%	8	21%	0,292
Técnica Anestésica					
Dexmedetomidina	169	64%	21	55%	0,283
TIVA	59	22%	5	13%	0,191
Balanceada	204	78%	33	87%	

Figura 1. Distribución paciente que recibieron ketamina



Tomado de: Autores

Tabla 6. Evaluación de dolor posoperatorio

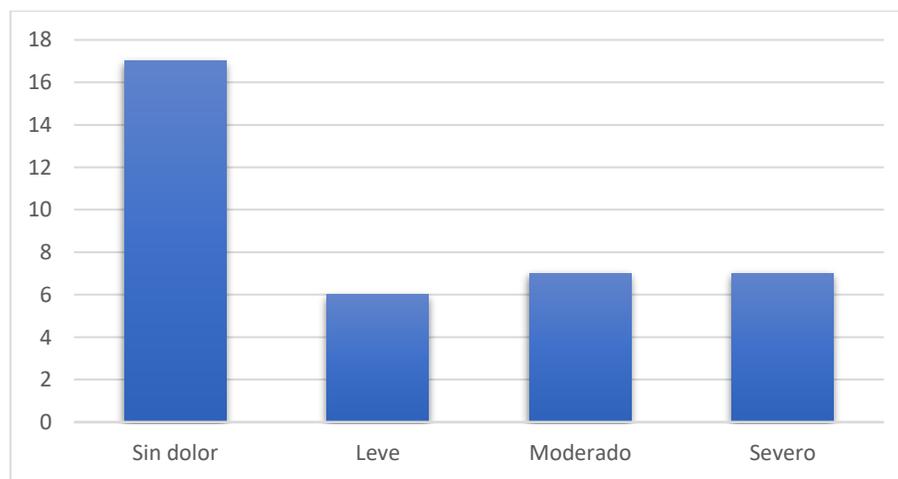
			Ketamina			Chi-sq/EF p-value	Z proportions p-value
			Si	No	Total		
Dolor postoperatorio	3	n	7	25	32	0,283	p>0.05
			18,9%	9,6%	10,8%		
	2	n	7	38	45		p>0.05
			18,9%	14,6%	15,2%		
	1	n	6	51	57		p>0.05
			16,2%	19,6%	19,2%		
	0	n	17	146	163		p>0.05
			45,9%	56,2%	54,9%		
Total	n	37	260	297			
		100,0%	100,0%	100,0%			

Tabla 7. Consumo de opioides y complicaciones

	Ketamina	No ketamina	p-value
Necesidad de rescate	12 (32.43%)	64 (24.52%)	0.316
Consumo de opioide (equivalentes de morfina mg)	0.97 ± 1.72	0.77 ± 1.92	0.569
Complicaciones anestésicas	0 (0%)	4 (1.52%)	0.99
Bradicardia	14 (37,8%)	88 (33,6%)	0,711
Hipotensión	4 (10,5%)	24 (9,1%)	0,766
Nauseas posoperatorio	1 (2,7%)	33 (12,6%)	0,096
Vómito posoperatorio	0 (0%)	16 (6,1%)	0,235

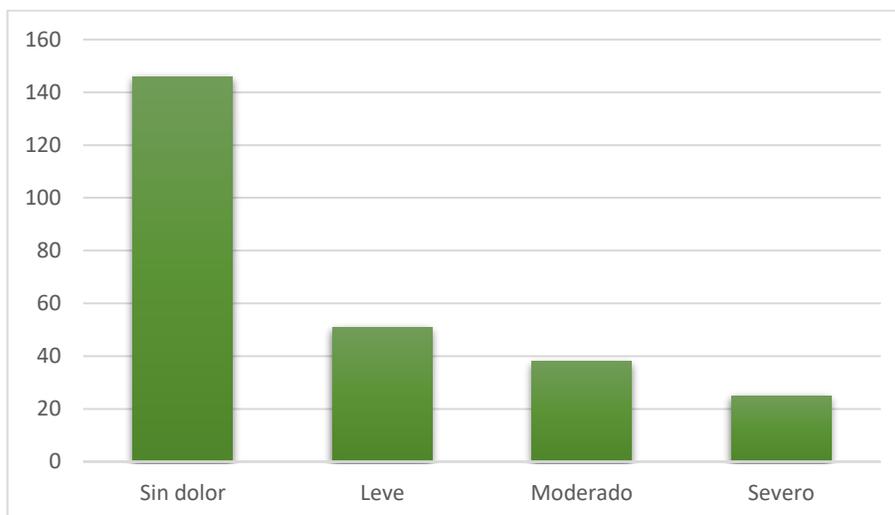
Cómo desenlace primario se determinaron las diferencias en cuanto a la evaluación de la intensidad de dolor en los pacientes que recibieron ketamina en el intraoperatorio comparado con los que no recibieron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la valoración de severidad de dolor posoperatorio en recuperación para ausencia de dolor, dolor leve, moderado y severo (p=0,283). (Tabla 6)

Figura 2. Evaluación de dolor pacientes que recibieron ketamina



Tomado de: Autores

Figura 3. Evaluación de dolor pacientes que no recibieron ketamina



Tomado de: Autores

Adicionalmente no se encontraron diferencias en los requerimientos de opioides entre grupos ($p=0,569$), con un consumo medio de opioides de $0,97 \pm 1,72$ mg equivalentes de morfina en los pacientes que recibieron ketamina y de $0,77 \pm 1,92$ mg equivalentes de morfina en el grupo control.

En cuanto al análisis de los efectos adversos no encontramos diferencias estadísticamente en bradicardia ($p=0,7$), hipotensión ($p=0,7$), náuseas posoperatorias ($p=0,096$), vómito posoperatorio ($0,235$ complicaciones anestésicas ($p=0,99$) ni tiempo de hospitalización ($p=0,04$) entre los dos grupos de estudio.

Discusión

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres y se asocia a una alta tasa de morbimortalidad, la prostatectomía radical es el único tratamiento para el cáncer de próstata localizado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia.(1,2) La prostatectomía radical asistida por robot se ha convertido en la operación de elección para el cáncer de próstata reemplazando casi por completo a la prostatectomía radical convencional, demostrando una reducción de dolor y el uso de opioides en el posoperatorio. (5,6,10)

El uso de ketamina en concentraciones subanestésicas para el tratamiento del dolor agudo se ha incrementado en los últimos años en relación a la actual epidemia opioide principalmente en personas con dolor refractario y en pacientes tolerantes a los opioides o potencial perfil de abuso. (13,15,16)

En nuestro estudio buscamos describir el efecto de la administración de ketamina en los pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot, teniendo en cuenta la poca evidencia en este tipo de intervenciones, que si bien han incrementado en la última década continúan siendo procedimientos que no se realizan en todas las instituciones del país.

Se han descrito los efectos benéficos del uso de ketamina para la reducción de la intensidad de dolor y del consumo de opioides, sin embargo, específicamente para pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot no se ha identificado su efecto en dolor posoperatorio.

En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de severidad de dolor posoperatorio en recuperación para ausencia de dolor, dolor leve, moderado y severo ($p=0,417$). Este hallazgo llama nuestra atención, en relación a que clásicamente se considera la prostatectomía radical abierta como un procedimiento con dolor

moderado a severo, sin embargo, encontramos que alrededor de la mitad de la población a estudio reporto ausencia de dolor en el posoperatorio sin tener en cuenta si se administro o no ketamina, lo que indica evaluaciones de dolor por debajo de lo esperado a la cirugía tradicional. Esto en correlación al mayor beneficio descrito para ketamina en el contexto de dolor agudo para cirugías en las que se espera dolor posoperatorio severo. (14) Estos hallazgos concuerdan con lo descrito por Knipper et al. (2020) en el se reporta un aumento en el requerimiento de morfina en la cirugía abierta en contraposición al abordaje mínimamente invasivo.

Adicionalmente no se encontraron diferencias en los requerimientos de opioides entre grupos ($p=0,569$), con un consumo medio de opioides de $0,97 \pm 1,72$ mg equivalentes de morfina en los pacientes que recibieron ketamina y de $0,77 \pm 1,92$ mg equivalentes de morfina en el grupo control.

Si bien no se pueden demostrar efectos benéficos sobre el dolor posoperatorio al administrar ketamina en este grupo de pacientes, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos incluyendo inestabilidad hemodinámica intraoperatoria ($p=0,7$), náusea y vómito posoperatorio ($p=0,096$), complicaciones anestésicas ($p=0,99$) ni tiempo en recuperación ($p=0,04$).

Se identificaron algunas limitaciones que limita la generalización de las conclusiones, en primer lugar, no se establecieron diferencias en cuanto a la dosis y el régimen de administración, esto debido a que las dosis descritas en la literatura aún no están claramente establecidas y esto pudo influir en los resultados. En segundo lugar, la evaluación de dolor se realizó únicamente en recuperación por lo que no se logró identificar el impacto de la

intervención durante la hospitalización y el alta en cuanto a la reducción del consumo analgésico. Por último, vale la pena resaltar la autonomía del médico anestesiólogo de cada caso para decidir no solo la dosificación de la intervención, si no también para determinar la estrategia analgésica de acuerdo a su criterio lo que implicó la aplicación de estrategias multimodales para el manejo del dolor, que pudieron afectar los resultados presentados.

Es necesario plantear nuevos estudios con diferentes enfoques epidemiológicos que permitan dilucidar el efecto de la ketamina en pacientes llevados a prostatectomía radical asistida por robot.

Conclusiones

El uso de ketamina en dosis subanestésicas para el manejo de dolor agudo posoperatorio ha incrementado de forma exponencial en los últimos años en relación a la búsqueda de la reducción del consumo de opioides, principalmente en pacientes sometidos a cirugía abdominal y torácica, y en aquellos procedimientos en los que se espera dolor severo posoperatorio.

La prostatectomía radical asistida por robot se ha asociado con una reducción en la intensidad de dolor posoperatorio en comparación con la cirugía tradicional.

La administración de ketamina intravenosa no mostro beneficios sobre el dolor posoperatorio en pacientes sometidos a prostatectomía asistida por robot ni en cuanto a disminución de valoración de intensidad, así como tampoco en reducción del consumo de opioides.

Se requieren estudios adicionales incluyendo ensayos clínicos que permitan esclarecer los efectos del manejo analgésico intraoperatorio con ketamina en este grupo de pacientes.

Referencias

- (1) Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021;7(1):9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542230/>
- (2) Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Med* [Internet]. 2018;49(1):9–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29983459/>
- (3) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(4):618–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568654/>
- (4) Young HH. VIII. Conservative perineal prostatectomy: The results of two years' experience and report of seventy-five cases. *Ann Surg* [Internet]. 1905 ;41(4):549–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17861624/>
- (5) Arenas-Gallo C, Shoag JE, Hu JC. Optimizing surgical techniques in robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2021 ;48(1):1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33218583/>
- (6) Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2020;17(3):177–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086498/>
- (7) Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 ;19(8):1051–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017351/>
- (8) Carlsson S, Jäderling F, Wallerstedt A, Nyberg T, Stranne J, Thorsteinsdottir T, et al. Oncological and functional outcomes 1 year after radical prostatectomy for very-low-risk prostate cancer: results from the prospective LAPPRO trial. *BJU Int* [Internet]. 2016;118(2):205–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867018/>
- (9) Madrid G, Arango E, Ferrer L, Murillo R, Amaya O, Cortés J, et al. Characteristics of patients undergoing robotic-assisted prostatectomy. Observational study. *Colomb J Anesthesiol* [Internet]. 2021 ;49(4). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472021000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- (10) Shkolyar E, Shih I-F, Li Y, Wong JA, Liao JC. Robot-assisted radical prostatectomy associated with decreased persistent postoperative opioid use. *J Endourol* [Internet]. 2020; 34(4):475–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/end.2019.0788>
- (11) Prebay ZJ, Medairos R, Landowski T, Everett RG, Doolittle J, Kansal JK, et al. Pain management following robotic-assisted radical prostatectomy: transitioning to an opioid free regimen. *J Robot Surg* [Internet]. 2021;15(6):923–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495942/>

- (12) Knipper S, Hagedorn M, Sadat-Khonsari M, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Comparison of intra- and postoperative analgesia and pain perception in robot-assisted vs. open radical prostatectomy. *World J Urol* [Internet]. 2020;38(6):1451–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-02938-w>
- (13) Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, 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* [Internet]. 2018 ;43(5):1. Disponible en: <https://rapm.bmj.com/content/43/5/456>
- (14) Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* [Internet]. 2011;58(10):911–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
- (15) Frieden TR, Houry D. Reducing the risks of relief--the CDC opioid-prescribing guideline. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(16):1501–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1515917>
- (16) Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 ;176(9):1286–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400458/>
- (17) Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2016;32(3):298–306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27625475/>
- (18) 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* [Internet]. 2021 ;68(110071):110071. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007645/>
- (19) Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2020;33(5):633–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32826629/>
- (20) Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2016;55(9):1059–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- (21) Israel JE, St Pierre S, Ellis E, Hanukaai JS, Noor N, Varrassi G, et al. Ketamine for the treatment of chronic pain: A comprehensive review. *Health Psychol Res* [Internet]. 2021 9(1):25535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34746491/>

Anexos

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Numero de historia clínica:

Fecha de cirugía:

Edad:

IMC:

Antecedentes

- a) Hipertensión arterial: Si__ No__
- b) Diabetes Mellitus: Si__ No__
- c) Dislipidemia: Si__ No__
- d) Reflujo gastroesofágico: Si__ No__
- e) Cirugía abdominal: Si__ No__

Procedimiento:

- Tiempo Quirúrgico: _____
- Horas hospitalización: _____
- Complicaciones: Si__ No__

Anestesia:

General: _____ TIVA: _____

- a) Dexmedetomidina: Si__ No__
- b) Ketamina: Si__ No__
- c) Complicaciones: Si__ No__
- d) Hipotensión: Si__ No__
- e) Bradicardia: Si__ No__

Posoperatorio

- Requerimiento opioide: Si__ No__
- Dosis equivalente morfina: _____
- Nauseas: Si__ No__
- Vomito: Si__ No__
- Clínica de dolor: Si__ No__
- Tiempo recuperación: _____
- Dolor EVA: _____
- Antiemético: Si__ No__ Cual _____