

**EFICACIA DE LA KETAMINA PERIOPERATORIA EN LA DISMINUCIÓN DE
REQUERIMIENTO DE OPIOIDES EN PACIENTES CON CONSUMO CRÓNICO
O DESORDENES RELACIONADOS AL USO DE OPIOIDES. REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.**

Viviana Pahola Rueda Rojas

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo
Bogotá, 2022**

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

Investigador Principal:
Viviana Pahola Rueda Rojas

Asesor temático y estadístico:
Jairo Moyano Acevedo

Asesor Metodológico
Mario Mendoza O'byrne

Agradecimiento

Agradezco a la Fundación Santa Fe de Bogotá y a la Clínica de Dolor por permitirme el espacio y las ayudas requeridas para la realización del proyecto de investigación.

Agradezco a mis asesores de tesis Doctor Jairo Moyano y Dr Mendoza por guiarme en cada proceso para lograr desarrollar este proyecto de investigación.

De igual forma agradezco al Dr Carlos Restrepo por enseñarme el amor por el dolor crónico, por su amistad y apoyo en este tiempo de enseñanza que compartimos.

Gratitud a todo el equipo docente que me brindo sus conocimientos para llevar a cabo este Fellow.

Dedicatoria:

Dedico este proyecto primeramente a Dios que siempre me lleva de su mano, sacándome victoriosa en cada camino que emprendo, a mi mayor ejemplo de amor, nobleza, dedicación y ternura, a mi mentora, ella es mi madre, sin ella nada sería posible, a mi dulce nona que siempre me apoya con su cariño inigualable y sus oraciones, mi tío Hugo por su compañía y apoyo, a mis dos ángeles que aunque la vida no me permitió estar con ellos en este momento, sé que desde el cielo me cuidan cada día, a kiarita por su enorme cariño en cada momento, a toda mi familia, amigos y docentes por su apoyo y oraciones.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	11
2. Estado del arte.....	12
3. Marco teórico.....	14
4. Problema.....	18
5. Justificación.....	20
6. Objetivos.....	22
6.1.General.....	22
6.2Específicos.....	22
7. Propósito.....	23
8. Aspectos metodológicos.....	24
8.1.Tipo de estudio.....	24
8.2 Pregunta de investigación.....	24
8.3 Población objetivo.....	24
8.4 Criterios de elegibilidad.....	26
8.5 Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	27
8.6 Resultados principales.....	29
8.7 Proceso de selección de estudios y extracción.....	30
8.8 Evaluación del riesgo de sesgo.....	31
8.9 Estrategia de síntesis y análisis de datos.....	31
8.10 Resultados por subgrupos	32
9. Aspectos éticos.....	35
10. Resultados.....	36
10.1 Búsqueda y selección de artículos.....	34
10.2 Evaluación de la metodología empleada.....	35
10.3 Evaluación de sesgos.....	40
10.4 Evaluación de resultados.....	46

11. Discusión.....	57
12. Conclusiones.....	59
13. Referencias.....	60

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos.....	37
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma PRISMA para selección de artículos.....	36
Figura 2. Análisis global de riesgo de sesgos.....	42
Figura 3. Evaluación de sesgos.....	43
Figura 4. . Forest-plot.....	45
Figura 5. Funnelplot para análisis de sesgos de publicación.....	46
Figura 6. Forest-plot Diferencia de medias en la escala visual análoga a las 24 horas.....	46
Figura 7. Forest-plot diferencia de medias en la escala visual análoga a las 24 horas	47
Figura 8. Escala visual análoga a las 48 horas.....	48
Figura 9. Comparaciones de seguridad de la Ketamina versus el grupo control...	48
Figura 10. Razón de oportunidades para nauseas. RR.....	49
Figura 11. Razón de oportunidades para vomito. RR.....	50
Figura 12. Razón de oportunidades para alucinaciones RR.....	50
Figura 13. Cirugía de columna.....	51
Figura 14. Cirugía ortopédica.....	52
Figura 15. Cirugía urológica.....	53
Figura 16. Dosis de Ketamina igual o mayor de 0.5 mg/kg/hora.....	54
Figura 17. Dosis de Ketamina menor de 0.5 mg/kg/hora.....	54
Figura 18. Ketamina en bolo.....	55
Figura 19. Ketamina en bolo e infusión.....	55
Figura 20. Ketamina en Infusión.....	56

Resumen

Objetivo: Determinar la eficacia reportada en ensayos clínicos de la Ketamina perioperatoria en la reducción del requerimiento de opioides a las 24-48 horas del post-operatorio, reducción del dolor a las 24-48 horas y efectos adversos en pacientes con uso crónico o desordenes relacionados al consumo de opioides.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura de base de datos electrónica (Medline, Cochrane, Pubmed, Embase y Lilacs), para identificar ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) que evaluaran pacientes con uso crónico o abuso de opioides que fueron tratados en el perioperatorio con Ketamina, se realizó un metanálisis para determinar la eficacia a las 24 horas en disminución de consumo de opioides y perfil de seguridad.

Resultados: El uso de Ketamina perioperatoria fue significativamente mejor frente al placebo en el ahorro de opioide a las 24 horas y 48 horas en términos de eficacia (diferencia media de ahorro de opioide -54.99 (IC -98.89 a -11.029) y -104.07 (IC -188.42 a -19.72) respectivamente). No fue significativamente mejor comparado con placebo en la disminución de dolor a las 24 horas (-1.22 (IC -1.87 a -0.58)), los efectos adversos mayormente reportados fueron las alucinaciones y mostró una reducción en náuseas y vomito pos operatorio.

Implicaciones: El uso de Ketamina perioperatoria en pacientes con uso crónico o abuso a opioides, demostró ser eficaz y seguro para reducir de forma significativa el consumo de opioides a las 24 y 48 horas pos operatorio, no hubo disminución significativa en la escala de dolor.

Palabras clave: Perioperative management, acute pain, psychoactive substance, Substance Abuse, Analgesics, opioid, opioid use disorder, Ketamine.

Abstract

Objective: To determine the efficacy reported in clinical trials of peri-operative Ketamine in the reduction of opioid requirement at 24-48 hours post-operatively, pain reduction at 24-48 hours and adverse effects in patients with chronic use or opioid-related disorders.

Material and methods: A systematic review of the electronic database literature (Medline, Cochrane, Pubmed, Embase and Lilacs) was performed to identify randomized controlled clinical trials (RCT) that evaluated patients with chronic use or abuse of opioids who were treated peri-operatively with Ketamine, a meta-analysis was performed to determine the efficacy at 24 hours in reducing opioid consumption and safety profile.

Results: Perioperative Ketamine use was significantly better versus placebo in opioid sparing at 24 hours and 48 hours in terms of efficacy (mean difference in opioid sparing -54.99 (CI -98.89 to -11.029) and -104.07 (CI -188.42 to -19.72) respectively). It was not significantly better compared to placebo in decreasing pain at 24 hours (-1.22 (CI -1.87 to -0.58)), the most reported adverse effects were hallucinations and showed a reduction in postoperative nausea and vomiting.

Implications: The use of perioperative Ketamine in patients with chronic opioid use or abuse, proved to be effective and safe in significantly reducing opioid consumption at 24 and 48 hours postoperatively, there was no significant decrease in the pain scale.

Key words: Perioperative management, acute pain, psychoactive substance, Substance Abuse, Analgesics, opioid, opioid use disorder, Ketamine.

1. Introducción

El consumo de opioides ha venido en aumento a nivel mundial, lo que ha llevado a una ola de trastornos relacionados a su uso, estos pacientes cuando son intervenidos quirúrgicamente son un reto en su manejo analgésico, requieren más dosis de opioides, se exponen a más riesgos de complicaciones y aumento de costos para el sistema de salud.

Existe poca evidencia respecto al manejo peri operatorio del dolor en este grupo de pacientes, la Ketamina se ha propuesto como alternativa para disminuir el dolor y ahorrar opioides en este periodo quirúrgico, sin embargo la evidencia disponible es limitada y a veces es contradictoria.

Esta tesis está orientada a resumir y analizar la evidencia disponible en torno al uso de la Ketamina en esta población, el impacto en un menor consumo de opioides, mejoría en el dolor peri operatorio y seguridad terapéutica de la intervención.

2. Estado del arte

Los opioides son frecuentemente utilizados como analgésicos, sin embargo, el abuso de estos ha tenido su auge según los últimos censos, caracterizado por ser un fenómeno global, el cual, se estima que hasta el año 2019 representó más del 70% en cuanto a años saludables de vida perdidos debido a discapacidad y muerte prematura atribuidos al consumo de drogas (21,22). Dicha problemática, impacta en el sistema de salud puesto que se le atribuye un mayor uso de recursos, con el fin de mitigar o tratar desde los eventos quirúrgicos adversos, hasta las infecciones, mayor estancia hospitalaria, trastornos respiratorios, difícil manejo del dolor postoperatorio e intoxicación, los cuales vienen intrínsecos ante el consumo desmesurado estos (23).

En los últimos años, han surgido numerosas preocupaciones en torno a la relación que existe entre el abuso de opioides y un requerimiento de dosis mayores para obtener una analgesia adecuada, dado que es directamente proporcional a la aparición de efectos indeseados asociados al fármaco, por lo que se han creado medidas multimodales para prevenir el abuso y reacciones adversas por uso de opioides; estas se basan en el incremento de dosis de acuerdo a la edad, que generalmente se prescriben para pacientes que nunca han recibido opioides, rotación de opioide a dosis equivalente al prescrito previamente o uso de otros fármacos en combinación para lograr el efecto de analgesia (12, 13, 24).

Los trastornos por abuso de opioides son clasificados según el DSM5 como un autoconsumo compulsivo de opioides a largo plazo para fines no médicos, considera el diagnóstico del trastorno por consumo de opioides si el patrón de uso provoca un deterioro o un malestar clínicamente significativo que se manifiesta por la presencia de ≥ 2 de los siguientes durante un período de 12 meses:

- Consumir opioides en cantidades mayores o por más tiempo de lo previsto
- Desear de manera persistente o intentar sin éxito disminuir el uso de opioides
- Ocupar mucho tiempo para obtener la bebida, embriagarse o recuperarse de los opioides
- Necesidad de consumir opioides
- Incapacidad repetitiva de cumplir con las obligaciones en el trabajo, el hogar o la escuela a causa de los opioides
- Continuación del uso de opioides a pesar de tener problemas sociales o interpersonales recurrentes debido a estas sustancias
- Renunciar a importantes funciones sociales, el trabajo o las actividades recreativas a causa de los opioides
- Uso de opioides en situaciones físicamente peligrosas
- Continuación del uso de opioides a pesar de tener un trastorno físico o mental causado o agravado por los opioides
- Que tiene tolerancia a los opioides (no un criterio cuando el uso es médicamente apropiado)
- Presentar síntomas de abstinencia de opioides o que recibir opioides debido a una abstinencia (25)

El manejo de dolor agudo post operatorio en pacientes con trastorno por abuso de opioides o uso previo de los mismos en el post operatorio se considera un desafío terapéutico no solo para los cirujanos sino para los especialistas en dolor incluyendo los anestesiólogos, ya que son pacientes que por lo general van a requerir dosis muy altas de opioide, para controlar el dolor incluso hasta llegar a un manejo inadecuado y con ello aumenta el riesgo de efectos secundarios, además algunos medicamentos no son efectivos (9,26,28,29)

La Ketamina fue sintetizada en 1962 por Calvin Stevens y usada por primera vez en la práctica clínica como anestésico en 1965 por Corsen y Domino, ésta actúa como antagonista del receptor NMDAI, el bloqueo de estos receptores previenen

la sensibilización central causada por los estímulos nociceptivos intra y postquirúrgicos, lo que conlleva a una disminución de riesgo de dolor crónico posquirúrgico (27). Se ha descrito sus dosis anestésicas oscilan entre 1-2 mgr/kg intravenosa, mientras que las dosis analgésicas 0.15-0.25 mg/kg(44). Su perfil de seguridad es bueno, no se ha demostrado dosis letales, al contrario, se ha visto que dosis subanestésicas repetidas ayudan al manejo de dolor y depresión (45). Entre los efectos adversos el de mayor prevalencia son las alucinaciones, sin embargo es dosis dependiente y se ha evidenciado que es transitorio y resuelven solos (46) En la población con consumo crónico o desordenes asociados al consumo de opioides se han descrito hallazgos contradictorios. Un estudio de Barreveld del 2013 (12) disminuyo de forma importante el dolor a las 24 horas posoperatorias en los pacientes con consumo de Ketamina peri operatoria, mientras que el estudio de Subramaniam, 2011 (33), no mostro disminución del dolor posoperatorio o menos consumo de opioides.

Ante lo anterior, el abuso de opioide representa no solo un problema de salud pública en sí mismo por los problemas secundarios al incremento en la carga de enfermedad, sino que además representa un reto para el médico tratante por la variabilidad en la evidencia reportada en torno al manejo del dolor en este grupo de pacientes y la poca cantidad de estudios clínicos evaluando este tipo de intervenciones. A su vez, en algunos de los estudios mencionados anteriormente, el reducido tamaño de muestra limita el poder estadístico y les confiere poca validez externa, lo que hace difícil extrapolar sus resultados a otras poblaciones como la nuestra, por lo que se hace necesario investigar la consistencia de sus hallazgos en otras poblaciones, para así poder proponer estrategias terapéuticas más dirigidas a nuestra población objetivo (consumidores crónicos o trastornos relacionados al consumo de opioide). El papel de la Ketamina parece ser una alternativa prometedora y segura para el manejo de este tipo de pacientes, sin embargo, se requiere un análisis sistemático de la literatura, la calidad de los estudios publicados y la realización de un meta-análisis antes de poder concluir a favor o en contra de la intervención.

3. Marco teórico

Los analgésicos opioides son eficaces para el manejo del dolor de moderada a severa intensidad, asimismo es utilizado para la anestesia, manejo del edema pulmonar agudo, tos, diarrea, escalofrío, entre otros (21 - 22). Su uso ha sido documentado desde el siglo XV A.C, por múltiples culturas como los egipcios y griegos, quienes detallan su uso tanto para sedación en población pediátrica, como agentes antitusígenos y antidiarreicos, décadas después en los años 80, el farmacéutico alemán Friedrich Serturmer aisló una sustancia blanca de la planta Adormidera, que sería el principio activo de la morfina, cuyo nombre hace alusión a Morfeo, el dios griego del sueño (22-24). Dos tipos de opioides han sido descritos desde los años 90; los endógenos, caracterizados por ser neurotransmisores, que a su vez se dividen en tres familias: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, y los exógenos, que presentan la misma afinidad por los receptores opioides que los endógenos, aunque no son producidos por el organismo (34).

Desde el punto de vista farmacocinética, tienen mejor absorción en administraciones subcutánea, intramuscular y oral, aunque deben ser administrados en dosis mayores debido al metabolismo de primer paso, en el cual se unen proteínas plasmáticas, concentrándose en órganos tales como riñones, hígado, cerebro, pulmones y bazo, siendo el músculo el reservorio mayor de dichos fármacos; su metabolismo radica en conversión de estos a metabolitos polares que posteriormente se excretan por la orina. En cuanto a la farmacodinamia, los opioides se unen a los receptores acoplados de la proteína G (Mu, Kappa, Delta) que se ubican en su mayoría en cerebro y médula espinal, específicamente en el asta dorsal, lugares esenciales para la regulación y propagación de estímulos dolorosos; y en vista de que estimulan los receptores mencionados, se acuña el término “agonista”. Por lo tanto, actúan ejerciendo un efecto inhibitorio en la liberación de transmisores excitatorios en neuronas que

transmiten el dolor en el asta dorsal y en vías aferentes primarias; este mecanismo es dado por cierre de conductos voltaje dependientes de calcio en regiones pre sinápticas, e hiperpolarización en neuronas pos sinápticas, generando finalmente su inhibición, asimismo, se han descrito efectos adicionales al analgésico, como su capacidad de generar placer y disminución de niveles de estrés (22).

Existen condiciones que modifican aspectos farmacocinéticas y farmacodinámicos, tales como la edad, presentándose mayor persistencia de los efectos mencionados en adultos mayores y niños; personas con enfermedad renal, en la cual cabe resaltar la morfina y la meperidina, las cuales pueden generar acumulación de sus metabolitos activos y causar cuadros convulsivos; también la presencia de enfermedad hepática, que conlleva un descenso del aclaramiento y eliminación de los metabolitos; la obesidad, resaltando el alfa fentanilo, el cual es lipofílico, lo que aumenta la vida media del fármaco por su incremento en el volumen de distribución y en problemas neurológicos, con los cuales puede acrecentar áreas de isquemia (35).

En situaciones de aumento de frecuencia de dosis terapéuticas o uso de dosis mayores, se halla una disminución de la eficacia agonista, desencadenando la tolerancia farmacológica, que a su vez, implica paradójicamente aumento de la dosis y frecuencia de administración del opioide generando dependencia física y psicológica, denominada: “síndrome abstinencia”, o suscitando intoxicación, evidenciada por estados de hiperactividad, depresión del sistema nervioso central (con manifestaciones principalmente respiratorias), aumento de la sedación, náuseas y vómito, aumento de la presión intracraneana, estreñimiento, retención urinaria, acciones antimuscarínicas y bloqueo alfa, generando efectos cardiovasculares, riesgo de caídas, deterioro cognitivo, incluso la muerte, entre otros eventos adversos, los cuales se aminoran ante un soporte cardiovascular y la administración de antagonistas de los opioides como la naloxona (22).

La tolerancia farmacológica conlleva una problemática social a nivel mundial, según datos de la OMS, alrededor del 76 % de las muertes por sobredosis son debidas al abuso de opioides, en donde aproximadamente el 69% son atribuidas al uso de fentanilo y análogos adquiridos por prescripción médica o de manera ilegal. En Colombia, de acuerdo con lo reportado por SIVIGILA desde el año 2016 hasta el 24 de abril del 2019, se evidenció un predominio de intoxicación/muerte, por causas atribuibles al consumo de opioides, principalmente durante 2016 y 2017, cuyo opioide principal fue la heroína, seguido de morfina y codeína (36-37).

Por consiguiente, estos pacientes generan un mayor costo al sistema, dado el aumento de complicaciones relacionadas con el consumo de opioides per se, eventos quirúrgicos adversos, incidencia de trastornos respiratorios asociados al sueño, además un difícil manejo del dolor postoperatorio, que implica un requerimiento de mayores dosis frente a la administrada preoperatoriamente, pudiendo generar así, reacciones indeseadas, tales como depresión respiratoria, especialmente en pacientes quienes recibieron analgesia controlada por el paciente (PCA), entre otras reacciones mencionadas con anterioridad.

Han sido planteadas algunas herramientas para pacientes tolerantes a los opioides, como la verificación de la dosis perioperatorias, aumento de dosis temporal consumidos por el paciente post operatoriamente o uso de opioides de liberación inmediata, junto con el abordaje interdisciplinario, seguimiento de los medicamentos administrados, herramientas de detección de adicciones como factores sociales y psicológicos y manejo multimodal de la analgesia (38, 39).

Los pacientes con abuso o uso crónico de opioides representan un desafío importante para el manejo de dolor agudo pos quirúrgico, se cree que el abuso de opioides esta mediado por varios mecanismos entre estos los receptores de N metil D-receptores de aspartato (NMDA)(40), como estrategia analgésica en este grupo de pacientes se plantea el uso de la Ketamina peri operatoria, la cual es una anestésico y analgésico antagonista de receptor NMDA que previene la

sensibilización central de la nocicepción periférica y la tolerancia a los opioides (41,42), además de ayudar a disminuir la hiperalgesia a los opioides, lo que ayudaría a disminuir su consumo y tolerancia en el pos operatorio (43). Si bien se ha sugerido que el uso de Ketamina intraoperatoria como estrategia en el manejo analgésico de pacientes con abuso o uso crónico de opioide podría ser eficaz, la literatura es aún escasa en población con consumo crónico o desórdenes asociados al consumo de opioides, por lo que allí radica la importancia de trabajos como este en los que se pueda evaluar la evidencia disponible, la calidad metodológica de la misma y se pueda generar recomendaciones para su uso rutinario en la práctica clínica o no.

4. Problema

Las sustancias psicoactivas y los derivados del opio se consumen desde hace miles de años en todo el mundo, sin embargo, en los últimos años se ha visto el aumento de su uso prevalentemente en varones jóvenes que viven en zonas urbanas. En 2010 se estimó que a nivel mundial entre 153 y 300 millones de personas de entre 15 y 64 años, es decir, del 3.4 al 6.6% de la población mundial habían consumido una sustancia ilícita al menos una vez (1).

En los últimos años en países como Irán, los opioides son las principales drogas de abuso en la sociedad (2,3). Es difícil acercarse a una estimación definitiva de la prevalencia y la incidencia del abuso de sustancias debido a la estigmatización social junto con las restricciones legales existentes.

Dentro de las múltiples complicaciones que pueden derivarse secundario a desordenes por consumo de opioides se encuentra la dificultad para realizar el manejo del dolor agudo peri operatorio y éste es un tema desafiante para cirujanos, ortopedistas, médicos internistas y especialmente para especialistas en dolor (4 - 7).

Los opioides son la piedra angular para el manejo del dolor agudo postoperatorio, lo que conlleva a un uso aumentado en el manejo de estos pacientes, sin embargo, el control eficaz del dolor postoperatorio mediante el aumento de la dosis de opioides solo suele ser un desafío y, a veces, puede llevar al uso de dosis inadecuadas (8,9).

Por lo anterior, en este tipo de pacientes se ha recomendado el uso de la analgesia multimodal para el control del dolor posoperatorio, si es factible se prefiere la anestesia regional dado que estas técnicas disminuyen el consumo de opioides y las complicaciones relacionadas (10).

Existe poca evidencia sustentada en ensayos clínicos respecto al manejo del dolor perioperatorio en pacientes con consumo crónico o desordenes asociados al consumo de opioides. Algunos protocolos y recomendaciones de expertos incluyen el uso de fármacos como AINES, antagonistas selectivos COX-2 y anestésicos locales como lidocaína. Así mismo, el uso de ketamina por vía intravenosa se ha propuesto como tratamiento coadyuvante para reducir el consumo de opioides en pacientes con tolerancia o exposición crónica pre quirúrgica a este grupo de fármacos. Sin embargo la evidencia en torno a esta práctica es limitada y algunos estudios han mostrado datos contradictorios respecto a su eficacia (11,12) con hallazgos diferenciales en cuanto al consumo de opioides que requieren los pacientes a las 24 horas post-cirugía, eficacia en la disminución del dolor, o número de efectos adversos reportados asociados a esta intervención, por lo que la realización de una revisión sistemática explorando estos aspectos en población con consumo crónico o desordenes asociados al consumo de opioides se hace necesaria.

5. Justificación

La analgesia peri operatoria en pacientes con abuso de opioides, cada día es tema de mayor análisis debido al aumento de la población que está expuesta a estos fármacos, por lo que se hace necesario tener estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el adecuado manejo de estos pacientes. Los paciente con exposición crónica o abuso de opioides, son un reto para los médicos tratantes en su manejo analgésico postoperatorio, una de las consideraciones que demuestran algunos es la tolerancia a los opioides y una disminución del umbral del dolor que estos pacientes pueden presentar incluso días después de haberlos discontinuado (13,14). Además de la tolerancia, los pacientes pueden demostrar una mayor sensibilidad al dolor o hiperalgesia inducida por opioides como resultado del uso crónico de opioides (15).

Los pacientes pueden presentar un mayor requerimiento de opioides o pueden parecer “resistentes” a sus efectos y, por lo tanto, pueden sufrir un dolor incontrolable o mal manejado después del procedimiento quirúrgico (13,15).

Una de las estrategias comunes podría ser ofrecer dosis más altas de opioides para superar su posible tolerancia a los opioides, sin embargo, puede resultar en el desarrollo de efectos secundarios inaceptables relacionados con los opioides, que incluyen sedación excesiva, íleo y posiblemente un estado de hiperalgesia inducida por opioides en el que el dolor en realidad empeora a medida que se administran dosis más altas de opioides. Las estrategias de tratamiento del dolor postoperatorio multimodal en pacientes que toman opioides para el dolor crónico son, por lo tanto, primordiales para la recuperación exitosa y la prevención de resultados clínicos indeseables (13,14).

La literatura es escasa en este tema, hay ensayos clínicos aleatorizados comparando diferentes medicamentos para el adecuado control de dolor postoperatorio en estos pacientes, sin embargo con hallazgos contradictorios entre diferentes ensayos clínicos, lo que hace relevante y pertinente trabajos como este, debido que cada día aumentan los casos de pacientes con abuso de opioides en el contexto postoperatorio.

La Ketamina es un antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA) y se utiliza principalmente como anestésico con propiedades analgésicas simultáneas. Debido a que es un antagonista de NMDA y sus propiedades analgésicas no estimulan los receptores opioides, sino que ayudan a inducir analgesia a través de otras vías relacionadas con dichos receptores NMDA, su mecanismo parece ser más efectivo para el manejo del dolor en pacientes con uso crónico o desordenes relacionados al consumo de opioides. Respecto a esto, se ha propuesto que los antagonistas de NMDA suponen un beneficio al reducir la percepción del dolor por medio de la no excitación de la medula espinal, sin alterar los parámetros hemodinámicos o la respiración, lo que disminuye las complicaciones de los opioides (16-19).

Ante este aparente beneficio desde el enfoque fisiopatológico, la Ketamina se ha propuesto como agente coadyuvante para el manejo del dolor en pacientes con uso crónico o desordenes asociados al uso de opioides debido al efecto antagonista, lo que podría generar una menor necesidad de consumo de opioides con un posible beneficio analgésico en este grupo de pacientes que aún es contradictorio (18-20), dado que a la fecha de propuesta y realización de este estudio (Octubre de 2021) no se identificó ninguna revisión sistemática publicada en la literatura, ni se encontraron registros de revisiones en curso registradas en la plataforma PROSPERO, ni en la plataforma Cochrane, en las cuales se planteara evaluar la eficacia y seguridad de la Ketamina en pacientes con consumo crónico

o desordenes relacionados a opioides, se propuso la realización de una investigación respondiendo la pregunta de investigación:

¿La ketamina administrada en el perioperatorio de pacientes con uso crónico o desordenes asociados al consumo de opioides es eficaz para reducir la necesidad de administración de opioide a las 24 horas del postoperatorio, con una adecuada eficacia analgésica y un buen perfil de seguridad para este grupo de pacientes?

6. Objetivos

6.1 Objetivo general:

Determinar la eficacia reportada en ensayos clínicos de la Ketamina perioperatoria en la reducción del requerimiento de opioides a las 24-48 horas del post-operatorio, reducción del dolor a las 24-48 horas y efectos adversos en pacientes con uso crónico o desordenes relacionados al consumo de opioides.

6.2 Objetivos específicos:

1. Diseñar y conducir una búsqueda sistemática de la literatura para identificar los ensayos clínicos realizados evaluando la eficacia y seguridad de la Ketamina en el manejo analgésico postoperatorio de pacientes con consumo crónico y desordenes asociados al consumo de opioide.

Indicadores: Revisión sistemática de la literatura registrada en PROSPERO y Flujograma de selección de artículos construido.

2. Evaluar la calidad, metodología empleada y principales resultados de los ensayos clínicos seleccionados para la investigación.

Indicadores: Tabla resumen y figura de análisis de sesgos de los ensayos clínicos seleccionados construidas y reportadas.

3. Sintetizar y describir la eficacia de la Ketamina a través de un meta-análisis en la reducción del consumo de opioide a las 24-48 horas, dolor a las 24-48 horas y número de eventos adversos a las 24-48 horas.

Indicadores: Forest plot y tablas resumen con los desenlaces de interés construidos y analizados.

7. Propósitos

El propósito de este trabajo es resumir la mejor evidencia disponible en términos de ahorro de opioide a las 24 horas y seguridad en el uso de Ketamina peri operatoria en comparación con placebo en pacientes con uso crónico o abuso de opioides para el manejo de dolor pos operatorio en adultos.

8. Aspectos metodológicos

8.1. Tipo de estudio.

Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis.

8.2. Pregunta de investigación

¿La Ketamina administrada en el peri operatorio de pacientes con uso crónico o desordenes asociados al consumo de opioides es eficaz para reducir la necesidad de administración de opioide a las 24 horas del postoperatorio, con una adecuada eficacia analgésica y un buen perfil de seguridad para este grupo de pacientes?

Población: pacientes con uso crónico o desordenes asociados al consumo de opioides

Intervención: Ketamina administrada en el peri operatorio

Comparador: tratamiento analgésico multimodal convencional

Outcome (Desenlaces): consumo de opioide a las 24-48 horas del postoperatorio, disminución del dolor a las 24-48 horas y número de eventos adversos promedio por paciente (perfil de seguridad) a las 24-48 horas.

8.3. Población objetivo

La unidad de análisis de la revisión fueron los artículos disponibles en la literatura científica y que cumplieron los criterios metodológicos descritos en este documento. Los estudios seleccionados están dirigidos a adultos (≥ 18 años), sin discriminación de raza ni etnia, con consumo crónico o desórdenes relacionados al uso a opioides, que sean llevados a intervención quirúrgica.

Para efectos de esta revisión se entiende como consumo crónico de opioides aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con opioides durante los últimos 15 días o más. Para definir los desórdenes relacionados al consumo de opioides se usó el DSM 5 que contempla el concepto de la siguiente manera.

“La presencia de al menos dos de los siguientes, que ocurren dentro de un período de 12 meses:

1. Los opioides a menudo se toman en grandes cantidades o durante un período más largo de lo previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fallidos para reducir o controlar el uso de opioides.
3. Se dedica una gran cantidad de tiempo a las actividades necesarias para obtener el opioide, usarlo o recuperarse de sus efectos.
4. Antojo, o un fuerte deseo o urgencia de usar opioides.
5. El uso recurrente de opioides resulta en un incumplimiento de las obligaciones de roles principales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Uso continuo de opioides a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de los opioides.
7. Las actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes se abandonan o reducen debido al uso de opioides.
8. Uso recurrente de opioides en situaciones en las que es físicamente peligroso.

9. Uso continuo de opioides a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por la sustancia.

10. Tolerancia, como se define por cualquiera de los siguientes:

- a) La necesidad de cantidades marcadamente aumentadas de opioides para lograr la intoxicación o el efecto deseado.
- b) Un efecto notablemente disminuido con el uso continuo de la misma cantidad de un opiode.

11. *Retirada, como se manifiesta por cualquiera de los siguientes:

- a) El síndrome de abstinencia de opioides característico (consulte los Criterios A y B de los criterios establecidos para la abstinencia de opioides).
- b) Los opioides (o una sustancia estrechamente relacionada) se toman para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

* Nota: Este criterio no se considera cumplido para aquellos que toman opioides únicamente bajo la supervisión médica adecuada”

8.4 Criterios de elegibilidad de estudios

Criterios de inclusión o elegibles de artículos

- Ensayos clínicos de cualquier tipo (revisiones sistemáticas y meta-análisis fueron tenidas en cuenta para la identificación de ensayos clínicos)
- Estudios que evaluaran el uso de Ketamina vs placebo u otros tratamientos
- Estudios que fueron realizados en población con trastornos relacionados al consumo de opioides (abuso de opioides, tolerancia por uso crónico de opioides, adicción a los opioides, dependencia de los opioides)
- Estudios que hayan evaluado el consumo de opioides a las 24 o las 48 horas dentro de sus desenlaces

Criterios de exclusión o no elegibles

- Estudios diferentes a ensayos clínicos o meta análisis (observacionales, cohortes, casos y controles, transversales, series de caso, reportes de caso)
- Estudios que evalúen otros desenlaces que puedan ser de interés pero que no hayan evaluado el consumo de opioides a las 24 o 48 horas
- Estudios que evalúen otros fármacos diferentes a Ketamina
- Estudios realizados en animales

Hipótesis:

- Ho: La Ketamina peri operatoria es al menos igual de segura y efectiva que sus comparadores en disminución de consumo de opioide a las 24 horas en pacientes con uso crónico o abuso de opioides.
- H1: La Ketamina peri operatoria es más segura y efectivo que sus comparadores en disminución de consumo de opioide a las 24 horas en pacientes con uso crónico o abuso de opioides.

8.5. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se elaboraron estrategias de búsqueda mediante algoritmos booleanos en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE
- EMBASE
- LILACS
- OVID (Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados; EBM Reviews
- Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas; EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers; EBM Reviews - Cochrane Methodology Register)

La fórmula de búsqueda a construir en cada buscador incluyó los descriptores de la salud (DECS o MeSH por sus siglas en inglés): (Opioid-Related Disorders OR Preciption Opioid abuse) AND (Ketamine). La siguiente tabla muestran la estrategia exacta de búsqueda a replicar en cada base de datos electrónica, todas las búsquedas se hicieron el 09 de Mayo de 2022:

Buscador	Formula de Búsqueda	Filtros
Pubmed	<p>#1 (((((((Opioid-Related Disorders [MeSH Terms]) OR (Opioid-Related Disorders [Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Opioid-Related Disorders [Title/Abstract])) OR (Opioid-Related Disorder [Title/Abstract])) OR (Addiction, Opioid [Title/Abstract])) OR (Opioid Addiction [Title/Abstract])) OR (Opioid Addictions [Title/Abstract]) OR (Opioid Dependencies [Title/Abstract]) O (Opioid Dependencies [Title/Abstract]) OR (Opioid Dependencies [Title/Abstract]) OR (Opioid Dependence [Title/Abstract])) O (Prescription Opioid Abuse [Title/Abstract])) OR (Prescription Opioid Abuse [Title/Abstract])) OR (Prescription Opioid Abuse [Title/Abstract])) OR (Opioid Use Disorder [Title/Abstract])) OR (Disorder, Opioid Use Disorder [Title/Abstract])) OR (Opioid Use Disorders [Title/Abstract])) OR (Opioid Dependence [Title/Abstract])) OR (Opioid Dependence [Title/Abstract])) OR (Opioid Addiction [Title/Abstract])) OR (Addiction,Opiate [Title/Abstract])) OR (Opioid Abuse [Title/Abstract])) OR (opioid dependency)) OR (opioid dependency[Title/Abstract])) OR (Opiate-dependent Patients[Title/Abstract])) OR (Opiate-dependent Patients) OR (Opioid Tolerant Patients)) OR (Opioid Tolerant Patients[Title/Abstract])))</p> <p>#2 (((Ketamine [MeSH Terms]) OR (Ketamine [Title/Abstract])) O ((((((((((2-(2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone [Title/Abstract])) O (CI-581 [Title/Abstract])) O (CI 581 [Title/Abstract])) O (CI581 [Title/Abstract])) OR (Ketalar [Title/Abstract])) OR (Ketaset [Title/Abstract])) Or (Ketanest [Title/Abstract])) Or (Calypsol [Title/Abstract])) Or (Kalipsol [Title/Abstract])) O (Calypsol [Title/Abstract])) O (Ketamine hydrochloride [Title/Abstract])) OR (Cyclohexanes))</p> <p>#1 AND #2</p>	Ninguno
Embase	<p>#1 = 'opioid-related disorders' OR ('opioid related' AND ('disorders'/exp OR disorders)) OR 'opioid addiction' OR (('opioid'/exp OR opioid) AND ('addiction'/exp OR addiction)) OR 'opioid dependency' OR (('opioid'/exp OR opioid) AND ('dependency'/exp OR dependency)) OR (('opioid'/exp OR opioid) AND dependencies) OR (('prescription'/exp OR prescription) AND ('opioid'/exp OR opioid) AND ('abuse'/exp OR abuse)) OR 'opioid use disorder' OR (('opioid'/exp OR opioid) AND use AND ('disorder'/exp OR disorder)) OR ('opiate dependent' AND ('patients'/exp OR patients)) OR (('opioid'/exp OR opioid) AND tolerant AND ('patients'/exp OR patients)) OR 'opioid-related disorders':ab,ti OR 'opioid addiction':ab,ti OR 'opioid dependency':ab,ti OR 'opioid dependencies':ab,ti OR 'prescription opioid abuse':ab,ti OR 'opioid use</p>	<p>Study types:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlled study • Major clinical study • Clinical article • Randomized controlled trial • Prospective study • Doublé blind procedure • Randomized controlled trial topic • Comparative study • Controlled clinical trial • Clinical protocol • Multicenter study • Meta analysis • Evidence based medicine

	<p>disorder':ab,ti OR 'opiate-dependent patients':ab,ti OR 'opioid tolerant patients':ab,ti OR 'opioid-related disorders'/exp OR 'opioid addiction'/exp OR 'opioid dependency'/exp OR 'opioid dependencies' OR 'prescription opioid abuse' OR 'opioid use disorder'/exp OR 'opiate-dependent patients' OR 'opioid tolerant patients'</p> <p>#2 = ketamine OR cyclohexanes OR 'ci 581' OR ketaset OR calypsol OR kalipsol OR 'ketamine hydrochloride' OR (('ketamine'/exp OR ketamine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)) OR ketamine:ab,ti OR cyclohexanes:ab,ti OR 'ci 581':ab,ti OR ketaset:ab,ti OR calypsol:ab,ti OR kalipsol:ab,ti OR 'ketamine hydrochloride':ab,ti OR 'ketamine'/exp OR 'cyclohexanes'/exp OR 'ci 581'/exp OR 'ketaset'/exp OR 'calypsol'/exp OR 'kalipsol'/exp OR 'ketamine hydrochloride'/exp</p> <p>#3 = #1 AND #2</p> <p>#4 = #3 AND ('clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND 'article'/it</p>	<ul style="list-style-type: none"> Evidence based practice Comparative effectiveness <p>Publication type</p> <ul style="list-style-type: none"> Article
<p>OID</p> <p>EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2022></p> <p>EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 5, 2022></p> <p>EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <April 2022></p> <p>EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012></p>	<p>#1 (Opioid-Related Disorders OR Opioid Addiction OR opioid dependency OR Opioid Dependencies OR Prescription Opioid Abuse OR Opiate-dependent Patients OR Opioid Use Disorder OR Opiate-dependent Patients OR Opioid Tolerant Patients OR Opioid Tolerant Patients) and (ketamine OR Cyclohexanes OR CI-581 OR Ketaset OR Calypsol OR Kalipsol OR Ketamine hydrochloride) {Incluyendo términos limitados relacionados}</p> <p>#2 1 and "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]</p> <p>#3 1 and "Multicenter Study" [Publication Type]</p> <p>#4 1 and "Comparative Study" [Publication Type]</p> <p>#5 1 and "Clinical Trial" [Publication Type]</p> <p>#6 2 or 3 or 4 or 5</p>	<p>Publication Type</p> <ul style="list-style-type: none"> "Randomized Controlled Trial" "Multicenter Study" "Comparative Study" "Clinical Trial"
LILACS	((trastornos relacionados con opioides) OR (abuso de opioides) OR (dependencia de opioides))) AND (ketamina)	Ninguno

8.6. Resultados principales:

Resultado primario:

- Diferencia en el consumo de opioides a las 24 horas
- * Medidas de efecto: diferencia de medias en el consumo de opioide (medido en equivalentes orales de morfina).

Resultados secundarios

- Diferencia en el consumo de opioides a las 48 horas
- Diferencia en la intensidad del dolor a las 24 y 48 horas
- Diferencia en el número promedio de eventos adversos por paciente a las 24 y 48 horas
- * Medidas de efecto: diferencia de medias

8.7. Proceso de selección de estudios y extracción de datos (selección y codificación)

Búsqueda y selección de estudios

Se condujo la revisión sistemática de la literatura en cada base de datos electrónica utilizando la fórmula de búsqueda expuesta anteriormente. Los artículos duplicados se eliminaron utilizando Mendeley y Zotero. Posteriormente, un investigador extrajo los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados en una hoja de Excel utilizando Zotero y Mendeley. Cada título y resumen fue revisado de forma independiente por dos miembros del equipo de revisión utilizando la plataforma Rayyan – Intelligent Systematic Review con el fin de determinar si el artículo era relevante o no para esta revisión sistemática, las discrepancias se resolvieron consultando a un tercer revisor. Después de preseleccionar los artículos potencialmente elegibles, el texto completo de los estudios incluidos también fue evaluado de forma independiente por dos revisores para definir su inclusión en la revisión; los desacuerdos se resolvieron mediante la consulta con un tercer revisor.

Extracción de datos

Se extrajeron los datos relevantes y se almacenaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Se extrajeron los siguientes datos: Autores, título del estudio, año de publicación, período del estudio (cuando se inscribieron los participantes), nombre del país, diseño del estudio, tipo de cirugías realizadas, número de pacientes incluidos en el estudio, número de pacientes tratados con ketamina perioperatoria (grupo expuesto), número de pacientes tratados con manejo multimodal convencional (grupo no expuesto), media y desviación estándar del consumo de opioides en equivalentes orales de morfina a las 24 y 48 horas en el grupo expuesto y no expuesto. Cuando la medida fue reportada en otra unidad de medida (ejm: unidades de hidromorfona) se realizó la conversión a equivalentes orales de morfina utilizando las recomendaciones y calculadoras de la sociedad americana de anestesiología. En todos los casos en que se reportaron medianas y rangos o rangos intercuartiles en lugar de medias y desviaciones estándar se utilizó la siguiente calculadora para obtener la Media (SD) (<https://www.math.hkbu.edu.hk/~tongt/papers/median2mean.html>). Así mismo en los estudios en los que se disponía la información, se extrajo la media y desviación estándar del dolor según la escala visual análoga a las 24 y 48 horas por grupo de tratamiento. Finalmente, en los estudios en que se reportó se extrajo el número de eventos adversos promedio por paciente según brazo de tratamiento.

La extracción de datos de cada uno de los estudios fue realizada por dos investigadores para garantizar la calidad de los datos extraídos. Los desacuerdos se resolvieron en consulta con un tercer revisor. Los procesos de inclusión y exclusión se documentaron minuciosamente, incluyendo la realización de un diagrama de flujo PRISMA. El diagrama de flujo detalla el volumen de artículos incluidos y excluidos en cada etapa de selección. Se elaboró además una tabla de Excel con un listado de todos los estudios excluidos y el motivo de la exclusión la cual puede ser solicitada y/o consultadas con el autor principal de esta revisión.

8.8. Evaluación del riesgo de sesgo (Calidad)

El riesgo de sesgo se evaluó siguiendo un procedimiento similar al descrito para la selección de estudios, cada estudio fue revisado por dos miembros del equipo de revisión, cualquier discrepancia se resolvió por consenso o si no se alcanza la decisión fue tomada por un tercer revisor. La calidad de cada estudio fue evaluada utilizando las recomendaciones del grupo Cochrane mediante su Herramienta de Evaluación del Riesgo de Sesgos disponible en el software Revman versión 5.0

8.9. Estrategia de síntesis y análisis de datos

Todos los estudios se describieron en una tabla resumen en la que se explica el tipo de estudio, año de realización, población incluida, tipo de cirugía realizada, tipo de protocolo utilizado para la administración de ketamina, tipo de protocolo analgésico en el grupo de comparación. Adicionalmente, para los desenlaces primarios y secundarios de interés, se realizó un meta-análisis de efectos fijos y efectos aleatorios para obtener la diferencia de medias y su intervalo de confianza al 95% como medidas de desenlace. Se resumió la información descriptiva relevante del total de la población estudiada y los resultados de interés. Todos los datos categóricos se resumieron como frecuencias y porcentajes, mientras que las estadísticas de resumen para las variables continuas se presentarán como medias y desviaciones estándar (DE). No se reportan medianas y rangos intercuartiles debido a que todas las medidas se transformaron a una unidad estandarizada para facilitar las comparaciones.

Se evaluaron los desenlaces para diferentes momentos de seguimiento (24 y 48 horas). Se calculó la medida del efecto combinada para cada desenlace de interés a partir de las medidas reportadas en el estudio original, dichos cálculos se acompañaron de sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos. Para la evaluación de la heterogeneidad entre estudios se utilizó el estadístico Q basado en la prueba de chi-cuadrado y se consideró estadísticamente significativo a un nivel $<0,05$.

Asimismo, se estimó el grado de heterogeneidad entre los estudios mediante el I-cuadrado, que es independiente del número de estudios y cuantifica la heterogeneidad en una escala del 0% al 100% (>75% indica una heterogeneidad muy grande entre los estudios). La prueba de Egger y los gráficos de embudo se utilizarán para evaluar el sesgo de publicación. Todos los análisis se realizaron en STATA 16 y R versión 4.1.3.

8.10. Resultados por subgrupos

Tras finalizar los análisis se realizó un análisis por subgrupos por tipo de cirugía las cuales eran urológica, ortopédica y de columna, por dosis de Ketamina; igual o mayor de 0.5 mg/kg/hora o menor de este valor, el otro subgrupo corresponde a temporalidad de administración de Ketamina; Bolos, Bolos más infusión, infusión sin bolos.

Para los efectos adversos se tomaron los 3 más prevalentes; nauseas, vómito y alucinaciones, una razón de oportunidades para cada estudio RR. Cuando el conteo fue cero, se reemplazó el cero por 0.1 para poder calcular según las recomendaciones de Egger.

9. Aspectos éticos

Este estudio se trata de una investigación observacional de tipo documental (Revisión sistemática) y se acoge a la normativa internacional entre ellas la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la Resolución 8430 de 1993. De acuerdo a lo anterior, teniendo en cuenta el artículo 11 de la mencionada Resolución, esta es una investigación sin riesgo dado que la información proviene de una fuente secundaria (artículos científicos) y no se realizará ninguna intervención directa en seres humanos.

Tiene calidad de retrospectivo para la recolección de información, no habrá intervención con seres humanos, se trata de un estudio clasificado sin riesgos, no requiere de consentimiento informado. No se contará con datos que permitan la identificación de los participantes. Los datos analizados serán utilizados únicamente para los propósitos de este estudio. No requiere aval ético, sin embargo para garantizar las buenas prácticas de investigación en salud, su protocolo fue sometido para revisión y aprobación en la plataforma PROSPERO.

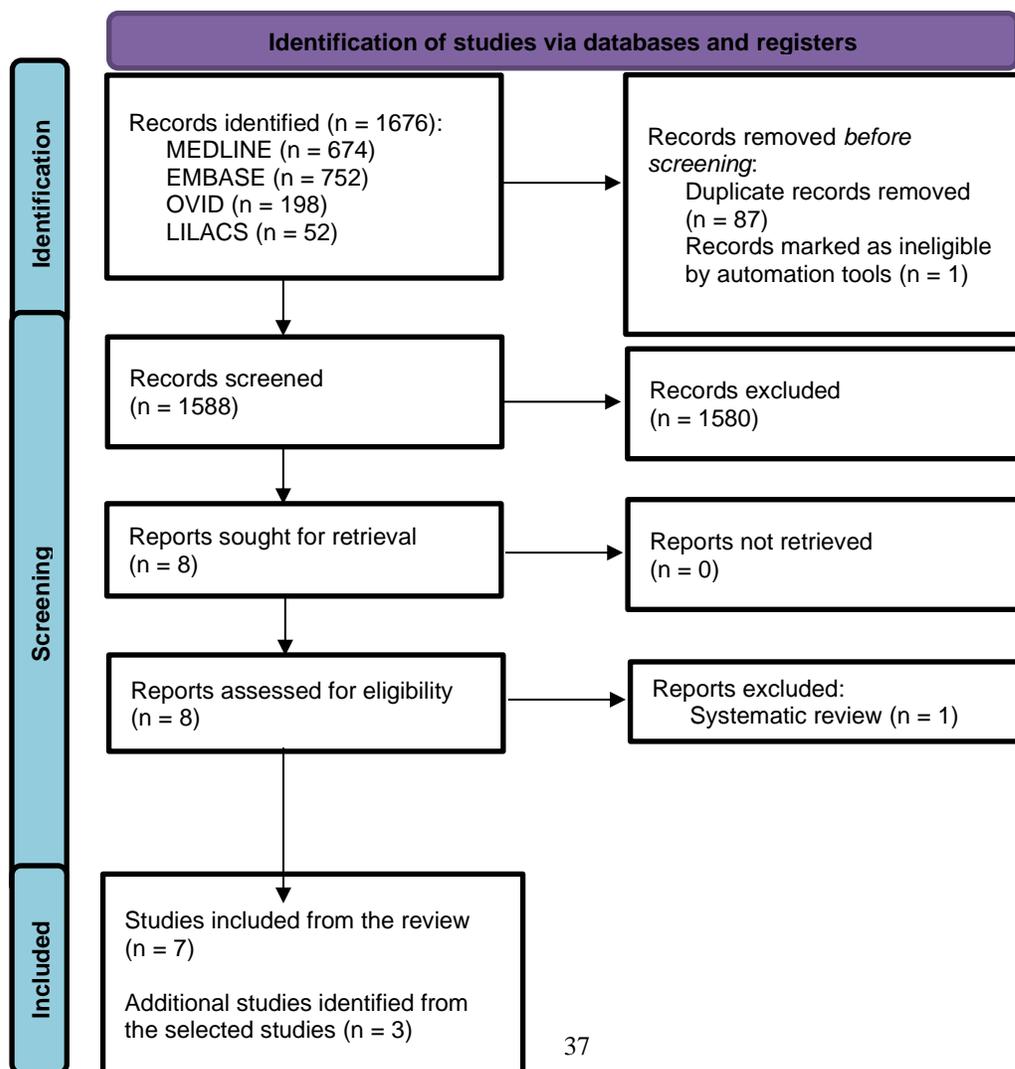
10. Resultados

10.1. Búsqueda y selección de artículos

En total se descargaron 1676 referencias. Cuando se importaron a mendeley se auto eliminaron artículos repetidos (n=79) o retirados en internet (n=1) quedando un total de 1596 referencias. Posteriormente se identificaron 7 duplicados adicionales en mendeley por lo que se retiraron quedando con 1589 referencias. Tras exportar estas referencias a Zotero para revisión complementaria de duplicados se encontró un duplicado adicional por lo que se procedió a eliminar quedando así con 1588 títulos y abstracts para revisión por dos autores. Tras la revisión inicial de títulos y abstracts hubo coincidencia respecto a la inclusión de 5 artículos por dos revisores, adicionalmente hubo 12 conflictos que fueron resueltos en reunión por tres revisores, seleccionando 2 referencias más para pasar a la siguiente fase. Finalmente se revisaron 6 artículos adicionales que habían sido marcados como dudosos por alguno de los revisores, de los cuales se seleccionó 1 para pasar a la siguiente fase. En total quedaron pre-seleccionados 8 artículos (7 ensayos clínicos y 1 revisión sistemática). Se revisó el contenido de la revisión sistemática y los artículos incluidos en la misma encontrando 3 ensayos clínicos

adicionales que cumplieron criterios de inclusión para esta revisión sistemática. Finalmente, tras completar toda la revisión de títulos, abstracts y textos completos se seleccionaron un total de 10 artículos elegibles para este meta-análisis (7 provenientes de la estrategia de búsqueda inicial y 3 adicionales identificados en la revisión sistemática) (Figura 1).

Figura 1. Flujograma PRISMA para selección de artículos



10.2. Evaluación de la metodología empleada y principales resultados de los ensayos clínicos seleccionados para la investigación

Una vez seleccionados los 10 artículos y completado el proceso de lectura de textos completos y extracción de datos, se procedió a construir una tabla resumen incluyendo cada uno de los estudios, el tipo de cirugía realizada en los participantes de cada estudio, los grupos de comparación, los momentos en los que se administró la ketamina, los medicamentos utilizados en la analgesia peroperatoria, los desenlaces primarios y secundarios evaluados por cada estudio y un resumen del hallazgo principal de cada estudio. Si bien, el resultado primario de cada estudio no necesariamente se correspondió con nuestro resultado primario, este dato si fue reportado como algún desenlace secundario y se podrá identificar más adelante en los gráficos resumen de los meta-análisis conducidos en nuestra investigación.

Del total de estudios seleccionados, cinco artículos se realizaron en pacientes sometidos a cirugía de columna, tres artículos en cirugía ortopédica, un artículo incluyó pacientes llevados a procedimiento urológico de litotripsia y un artículo evaluó cirugía ósea y de tejidos blandos en pacientes oncológicos. La mayoría de estudios prefirieron administrar la ketamina en bolo durante la inducción y continuarla en infusión continua durante la cirugía, sin embargo, en tres estudios correspondientes a Dahi-Taleghani, Gharaei y Kollender, solamente se administró la Ketamina en bolos. Todos los estudios utilizaron la solución salina intraoperatoria como grupo control para realizar las comparaciones. Respecto a los medicamentos utilizados para el manejo analgésico peri-operatorio se encontraron importantes diferencias en los protocolos utilizados en los diferentes estudios; mientras que algunos estudios utilizaron combinaciones de acetaminofén con dosis de opioide por horario y de rescate de acuerdo a necesidades de los pacientes, otros estudios utilizaron combinaciones de AINES con corticoide más

opioide de rescate, y otros estudios prefirieron el uso de opioide estandarizado limitando dosis de rescate de acuerdo a necesidades de los pacientes. En total, cuatro estudios evaluaron el consumo de opioides como resultado primario mientras que los otros seis lo evaluaron como resultado secundario. Un total de 8 estudios encontraron diferencias a favor de la intervención con Ketamina para reducir el consumo de opioides y el dolor, mientras que dos estudios no encontraron un beneficio significativo en la reducción del dolor y/o consumo de opioides (Ver tabla 1).

Tabla 1. Resumen, características y resultados primarios de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio / Año de Publicación/País	Tipo de cirugía	Grupos de intervención y tamaños muestrales de cada grupo	Momentos para la administración de la Ketamina	Dosis de los medicamentos utilizados en la analgesia perioperatoria	Desenlaces primarios y secundarios evaluados	Resultado importante de cada estudio
Nielsen, 2017, Dinamarca	Fusión espinal	s-ketamina bolo (0.5 mg/ kg) + infusión continua (0.25 mg/kg/h) hasta terminar sutura de la piel (n = 74) 2)Placebo 0.9% salina (n = 73)	Bolo antes de la inducción. Se continua Hasta suturar la piel.	1 gr de paracetamol cada 6 horas vía oral durante 24 horas pop. PCA de morfina 2.5 mg bolo, bloqueo de 5 minutos sin infusión. Rescates de morfina IV 2.5 mg en la primera hora pop en caso que la PCA no fuera suficiente. Morfina 0,4 mg/kg 45 minutos antes del final de la cirugía.	Desenlace primario Consumo de morfina por PCA 24 horas después de la cirugía. Desenlaces secundarios Dolor agudo en reposo y durante la movilización de 2 a 24 horas después de la operación evaluado en (escala análoga), Eventos adversos y dolor persistente 6 meses después de la operación	El consumo de morfina IV de 0-24 horas se redujo significativamente en el grupo de la Ketamina frente al placebo 79 (47) frente a 121 (53) mg IV, diferencia media 42 mg y estos resultados fueron estadísticamente significativos (p=0.001)
Urban, 2007, USA	Fusión lumbar posterior	0.2 mg/kg de Ketamina en la inducción y luego 2 mcg/kg/hora hasta el alta de PACU por 24 horas) n= 12 Placebo: Ninguno n=12.	Bolo en la inducción y continua infusión hasta el alta del PACU.	Morfina intratecal 10 mcg/kg 1-2 horas antes de terminar cirugía (todo el grupo) PCA DE hidromorfona 1mg/bolo cada 5 minutos. Analgésico oral preoperatorio se reiniciaron los medicamentos en el primer día postoperatorio.	Desenlace primario: Dolor en reposo y en fisioterapia a las 24 horas, se midió con EVA Desenlace secundario: Consumo de hidromorfona en las 24 horas en mg en PCA. Además consumo de hidromorfona a las 48 horas.	El grupo de Ketamina tuvo menos dolor durante su primera hora postoperatoria en la PACU (EVA 4.8 vs 8.7) y tuvo menor dolor en el primer día postoperatorio en Reposo (3.6 vs 5.5).
Loftus, 2010, Libano	Cirugía espinal mayor	Ketamina 0.5 mg/kg en la inducción y luego 10mcg/kg/minuto hasta el cierre de piel (n=52) Placebo: SSN 0.5 mg/kg en la inducción y luego 10mcg/kg/minuto hasta el cierre de piel (n=50)	Bolo antes de la inducción. Se continua Hasta suturar la piel.	Fentanil 2-3 mcg/kg preoperatorio. ketorolaco 15 mg Dexametasona 8 mg en inducción	Desenlace primario: Consumo de morfina a las 48 horas pop por PCA. Desenlace secundario: Dolor a las 24 horas pop y a las 6 semanas medido en VAS.	El consumo total de morfina (equivalentes de morfina) se redujo significativamente en el grupo de tratamiento 48 h después del Procedimiento.
Sahmed dini, 2018, Irán	Cirugía ortopédica	ketamina (0,35 mg/kg) bolo + perfusión (0,2 mg/ kg/h) durante la operación, en sala: PCA, morfina (0,5 mg/ml) dosis en bolo de 3ml con bloqueo 7 min sin infusión basal (n =60) Bolo de solución salina normal + Infusión de solución salina normal como placebo, en sala PCA,bolo de morfina (0,5 mg/ml) dosis de 3 ml con bloqueo 7 min sin infusión basal(n = 60)	Durante la cirugía	PACU: VAS >7: morfina intravenosa (2 mg cada 5 minutos 5 min) VAS 4-7; morfina intravenosa (1 mg cada 5 min) hasta que VAS < 4. En el pop se instaló PCA de morfina con concentración de 0,5 mg/mL. Dosis en bolo de 3 ml con bloqueo de 7 minutos y sin infusión basal.	Desenlace primario: Puntuaciones de dolor pos operatorio, evaluado con la escala VAS Desenlace secundario: Consumo de opioides, escala de sedación, retención urinaria, somnolencia del paciente.	El dolor a la primera hora pop fue más bajo en el grupo de Lidocaína que Ketamina o control p <0,001 El consumo de morfina a las 24 horas fue menor en el grupo de Lidocaína comparado con ketamina y placebo p<0,001 Los pacientes del grupo de lidocaína estaban menos inquietos, más tranquilos y menos somnolientos que los pacientes del grupo de ketamina y control (p< 0,001

Dahi-Taleghani, 2014, Irán	Ortopedia miembro inferior	ketamina (1 mg/ml) y morfina (0,5mg/ml) (PCA) intervalos de 10 min, cada uno bolo contenía 2 ml de la solución (es decir, 2 mg de Ketamina más 1 mg de morfina en cada bolo) (n = 70) Solución salina normal y morfina (0,5 mg/ml) (PCA) intervalos de 10 min, 2 ml de la solución (es decir, 1 mg morfina en cada bolo) (n = 70)	Llegada a la URPA, seguido de PCA para 24 horas	Morfina intravenosa PCA (0.5 mg/ml).	Desenlace primario: Puntuaciones de dolor pos operatorio a las 24 horas evaluado con la escala EVA Desenlace secundario: Consumo de opioides a las 24 horas, escala de sedación, retención urinaria, somnolencia del paciente.	Los pacientes con Ketamina y morfina experimentaron menos dolor posoperatorio y requirió menos analgesia de rescate Pos operatoria. Los efectos secundarios posoperatorios no deseados fueron casi los mismos; se observó mayores niveles de náuseas y vómitos postoperatorios en el grupo de ketamina y morfina
Subramaniam, 2011, USA	Cirugía mayor de columna lumbar	Ketamina en bolo intravenoso (0,15 mg/kg) en la inducción, continúa por vía intravenosa infusión de ketamina intraoperatoriamente y posoperatorio (2 µg/kg/min) durante 24 h (n = 15) Bolo intravenoso normal solución salina en la inducción, continuado como intravenoso infusión durante 24 h (n = 15)	En la inducción continuación intraoperatoriamente y postoperatorio para 24 horas	Bupivacaína epidural (0,1%bolo (5 ml) comenzó en 8 ml/h Rescate: intravenoso hidromorfona PCA (1 ml(0,125 mg) cada 6 min a un máximo de 10 ml (1,25 mg)/h)	Desenlaces primarios Puntaje de dolor a las 24 horas, evaluado en la escala visual análoga Desenlaces secundarios Consumo de hidromorfona en miligramos, frecuencia de efectos secundarios a las 48 horas pop.	No se observaron diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo y en movimiento entre los grupos (p>0,05) No hubo diferencia significativa en el consumo de opioide a las 48 horas (p=0,84) La incidencia de efectos secundarios entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa (p=0.29)
Barrevel, 2013, USA	Cirugía mayor, uso de PCA IV con opioides en pacientes no oncológicos.	Infusión de Ketamina continua (0,2 mg/kg/h) (n = 29) Placebo (solución salina normal a tasa equivalente) (n = 30)	Llegada a la URPA, seguido por infusión continua intravenoso hasta cambiar a Medicamento oral.	Hidromorfona intravenosa PCA (0,2–0,5 mg cada 7 minutos según sea necesario) Rescate: hidromorfona (0,5 mg intravenoso cada 5 min máximo 3 dosis)	Desenlaces primarios Dolor a las 24 horas, se evaluó en la escala visual análoga "peor", "promedio" y "menor" después de la cirugía. Desenlaces secundarios Consumo de hidromorfona por PCA a las 24 horas pop y 24 horas antes del alta hospitalaria en mg.	El dolor tuvo una Disminución del 13,5 % en el grupo de ketamina frente al aumento del 15,5 % en el NRS en el grupo de placebo, p=0,0057 El consumo de opioide a las 24 horas y los efectos secundarios no tuvieron diferencias significativas.
Boenigk, 2019, USA	Cirugía espinal mayor	Tolerantes a los opioides: Placebo (volumen idéntico/tasa de Solución salina al 0,9 %) (n =32) Tolerante a los opioides: Ketamina infusión (bolo 0,2 mg/kg seguido de 0,12 mg/kg/h durante	Llegada a la Unidad de cuidados postanestésicos seguido de una infusión a tasa fija de 0,12 mg/kg/h durante 24 h	Hidromorfona intravenosa PCA (bolo de 0,2 mg, bloqueo tiempo 6 min, velocidad máxima 2 miligramos por hora) En algunos casos, intraoperatorio paracetamol intravenoso (1 gramo) No se utilizaron más AINE	Desenlace primarios Consumo de hidromorfona acumulado a las 24 horas pop. Desenlace secundario El resultado secundario fueron las puntuaciones numéricas del dolor durante las primeras	El consumo posoperatorio de hidromorfona se redujo significativamente en el grupo de ketamina tolerante a los opioides en Comparación con el grupo de placebo tolerante a los opioides. P <0,001

		24 h) (n = 29)			24 h y los efectos secundarios del sistema nervioso central.	
Gharaei, 2013* Grupo de consumo alto de opioides, IRAN	Procedimiento urológico de litotripsia	Grupo de ketamina (n=43) Bolo de ketamina de 0,1 mg/kg IV diluida en 10 ml de agua destilada antes del procedimiento Grupo control (n=43) Bolo de SSN 0.9% de 0,1 mg/kg IV diluida en 10 ml de agua destilada antes del procedimiento	Antes del procedimiento	Remifentanil 0.2 mcgr//kg si el vas era mayor de 3 todos los recibían	Desenlace primario Dosis total de remifentanilo Desenlace secundario Eventos adversos respiratorios, dolor pop medido con VAS	La administración de remifentanilo en el grupo con consumidores bajos en opioides fue de 1,6±0,4 µg/kg (grupo Placebo) en comparación con 1,0±0,2 µg/kg en el grupo Ketamina p<0,001
Gharaei, 2013* Grupo de consumo bajo de opioides, IRAN	Procedimiento urológico de litotripsia	Grupo de ketamina (n=43) Bolo de ketamina de 0,1 mg/kg IV antes del procedimiento Grupo control (n=43) Bolo de SSN 0.9% de 0,1 mg/kg IV antes del procedimiento	Antes del procedimiento	Remifentanil 0.2 mcgr//kg si el vas era mayor de 3 todos los recibían	Desenlace primario Dosis total de remifentanilo Desenlace secundario Eventos adversos respiratorios, dolor pop medido con VAS	La administración de remifentanilo en el grupo con consumidores bajos en opioides fue de 1,6±0,4 µg/kg (grupo Placebo) en comparación con 1,0±0,2 µg/kg en el grupo Ketamina p<0,001
Kollender, 2008, Israel	Cirugía ósea y de tejidos blandos en pacientes oncológico con uso de opioides previos	Grupo de ketamina 1 mg de morfina + 5 mg de ketamina/bolo (grupo MK), con 7 minutos tiempo mínimo de bloqueo. N=28 Grupo control PCA de morfina a 1,5 mg /bolo con un 7 tiempo mínimo de bloqueo. N=29	Después de la extubación, despierto con VAS 0/10	Si el dolor no se atenuaba dentro de los 30 minutos de tratamiento, estaba disponible una dosis de rescate de diclofenaco intramuscular de 75 mg para Q4/día	Desenlace primario Dolor pop medido con VAS Consumo de morfina 24 horas pop Presencia de efectos secundarios.	Las puntuaciones de dolor fueron más bajas en el grupo Ketamina en comparación con los pacientes Morfina. El grupo de pacientes de morfina uso más opioide a las 24 horas pop p <0,05

Tabla 1. Resumen, características y resultados primarios de los estudios incluidos

10.3. Evaluación de sesgos de los ensayos clínicos seleccionados para la investigación

Para el análisis de sesgos se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos disponible en la plataforma Cochrane. En ningún estudio se contó con el protocolo diseñado antes del estudio por lo que no hay claridad de si reportaron todos los resultados según se habían planeado por protocolo o si existen sesgos de reporte selectivo.

En el estudio de Barreveld 2013(12)no se describe la forma en la que se hizo la aleatorización de los pacientes por lo que no es posible descartar sesgos de selección, además se evidenciaron algunas inconsistencias en cuanto a las mediciones de dolor post-operatorio que sugieren un alto riesgo de sesgos de medición del desenlace final. Respecto al estudio de Boenigk (20) no hubo claridad respecto al procedimiento para ocultar la asignación por lo que se considera un riesgo alto de sesgo de selección. Así mismo, en el estudio de Dahi Taleghani (29) no se describe el proceso de enmascaramiento ni de cegamiento para definir los desenlaces, por lo que se asignó un alto de riesgo en estas categorías.

Por otro lado en el estudio de Gharaei (31) se reportó aleatorización pero no hubo claridad en cuanto al método utilizado por lo que se dejó un riesgo indeterminado en esta categoría. Así mismo, en este mismo estudio no se hizo una descripción de quien realizó la medición de la escala visual análoga ni de si se realizó siguiendo algún procedimiento estandarizado por el estudio, por lo que se considera que podría haber riesgo de sesgo de medición. Finalmente, los estudios de Subramaniam (33) y el de Urban (32) no reportaron el tiempo promedio de uso de opioides en los participantes incluidos en su estudio lo cual podría limitar un poco la validez externa de nuestras estimaciones. En la Figura 2 y 3 se resumen los riesgos de sesgos de los estudios incluidos en esta investigación

Figura 2. Análisis global de riesgo de sesgos de los artículos incluidos en el estudio

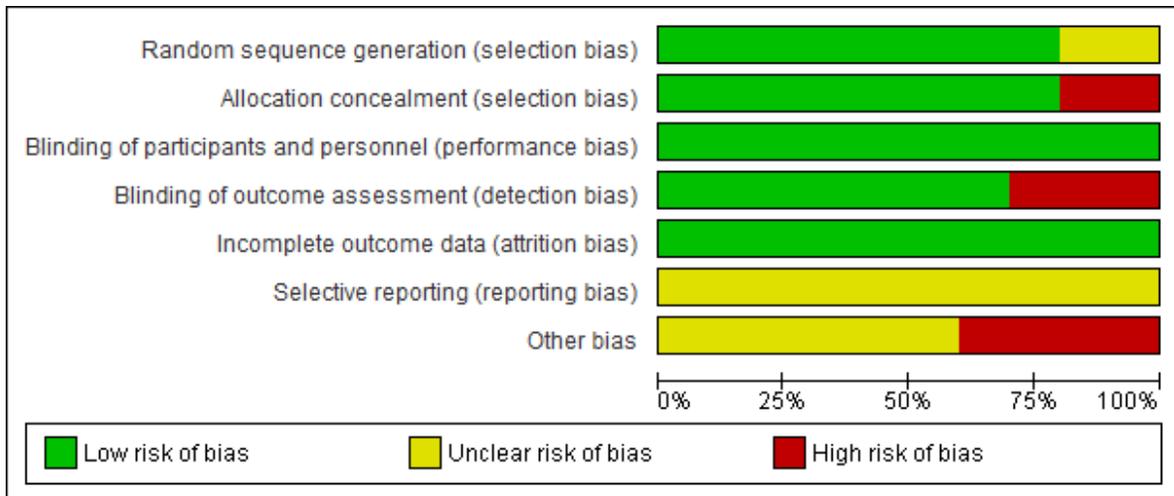


Figura 3. Evaluación de sesgos para cada uno de los estudios incluidos en la investigación

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barrevelde, 2013	?	+	+	-	+	?	?
Boenigk, 2019	+	-	+	+	+	?	?
Dahi-Taleghani, 2014	+	-	+	-	+	?	?
Gharaei, 2013	?	+	+	-	+	?	-
Kollender, 2008	+	+	+	+	+	?	-
Loftus, 2010	+	+	+	+	+	?	?
Nielsen, 2017	+	+	+	+	+	?	?
Sahmeddini, 2018	+	+	+	+	+	?	?
Subramaniam, 2011	+	+	+	+	+	?	-
Urban, 2007	+	+	+	+	+	?	-

10.4. Evaluación de resultados agrupados por categorías de interés

Los 10 artículos seleccionados evaluaron el consumo de opioides a las 24 horas, el cual fue el desenlace primario de interés para esta revisión sistemática y meta-análisis.

Respecto a los desenlaces secundarios, solamente 3 artículos recolectaron datos de consumo de opioides a las 48 horas, los 10 artículos recolectaron datos sobre la escala visual análoga a las 24 horas y 4 estudios incluyeron también datos sobre la escala visual análoga a las 48 horas. Todos estos desenlaces fueron comparados mediante técnicas de meta-análisis. Adicionalmente, en todos los estudios se reportaron eventos adversos, pero el reporte no se realizó de manera unificada, sino que se hizo atendiendo a diferentes definiciones y además se utilizaron diferentes medidas de reporte como número total de eventos, números parciales para algunos eventos adversos seleccionados, porcentajes de eventos, entre otros, los cuales fueron difíciles de unificar o transformar en una medida comparable entre todos los estudios por lo que este apartado no fue incluido en el meta-análisis pero si se resume en una tabla resumen.

- **Consumo de opioides a las 24 horas**

El consumo de opioide a las 24 horas se evaluó en todos los estudios, sin embargo en el estudio de Urban, Subramaniam y Boenigk se midió el consumo en unidades intravenosas de hidromorfona a las 24 horas y el de Gharaei se midió como el consumo de remifentanilo en mcg día intravenosos. En el caso del estudio de Urban y Subramaniam se hizo la transformación a mili equivalentes orales de morfina usando el CDC opioid 2016 descrito en la sección de métodos, mientras que para el estudio de Boenigk se requirió primero transformar la mediana y RIQ a media y SD, para posteriormente multiplicar este estimado por la media y desviación estándar del peso, y finalmente con este valor obtener la transformación a mili equivalentes orales de morfina. Los estudios en los que se reportó el consumo de morfina en unidades iv, también se realizó la transformación correspondiente.

En la figura 4 se resumen las medias y desviaciones estándar del consumo de opioides a las 24 horas estandarizadas en mili equivalentes orales de morfina. Al realizar el cálculo de la diferencia de medias entre el grupo experimental (Ketamina) y el grupo control, se evidenció que los pacientes expuestos a Ketamina tuvieron un menor consumo promedio de opioides a las 24 horas que los pacientes control, y estos hallazgos fueron consistentes independientemente del método utilizado para el cálculo

de la diferencia de medias. Si se eligen las estimaciones obtenidas por el modelo de efectos aleatorios, se puede concluir que los pacientes del grupo de Ketamina requirieron en promedio 54.99 mg menos de morfina medida en mili equivalentes orales y su intervalo de confianza no tocó el valor nulo (IC95%: -98,97mg a -11,02 mg). Así mismo, al realizar el cálculo por efectos fijos la tendencia a un menor consumo se mantiene significativa (diferencia de medias (MD) -1.82 (IC95%: -3.45 a -0,20). Sin embargo, debe resaltarse que existió una alta heterogeneidad de los estudios incluidos (I² de 97%, p<0.05), lo cual podría limitar las conclusiones de este estudio. Adicionalmente, para descartar sesgos de publicación se realizó la estimación del test de Egger (p = 0.25) y se construyó un gráfico de embudo (Figura 5), concluyendo que, aunque no se encontraron mediciones estadísticamente significativas para considerar sesgos de publicación, el análisis gráfico no permite descartarlas del todo por lo que es posible que se requieran más estudios menos heterogéneos antes de poder realizar una conclusión fuerte a favor de la Ketamina. Con estos resultados, se considera que, aunque la tendencia sugiere un efecto beneficioso de la Ketamina para lograr un menor consumo de opioides en pacientes con consumo crónico o desordenes relacionados al consumo de opioides, se requieren más estudios antes de poder dar una recomendación fuerte a favor y la calidad de la evidencia actual solo permite realizar una recomendación débil a favor de la intervención.

Figura 4. Forest-plot analizando la diferencia de medias en el consumo de opioides a las 24 horas entre los pacientes tratados con Ketamina y el grupo de control

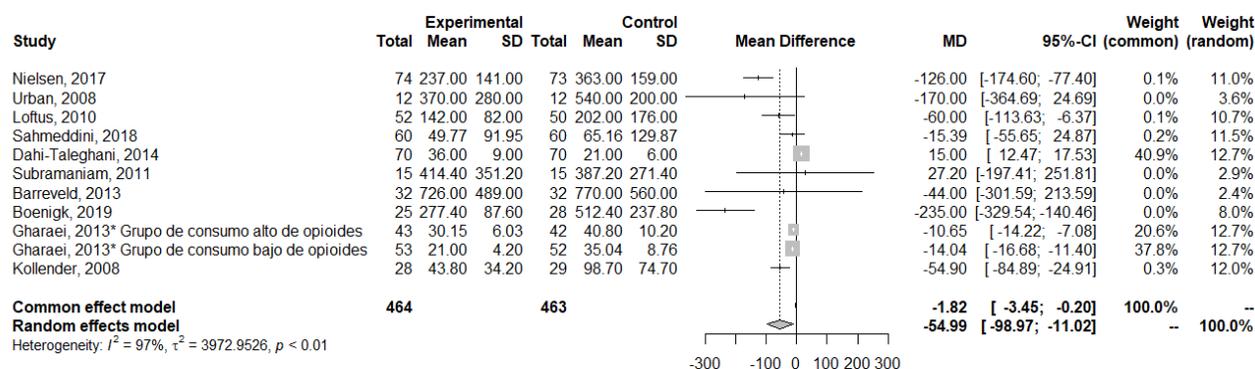
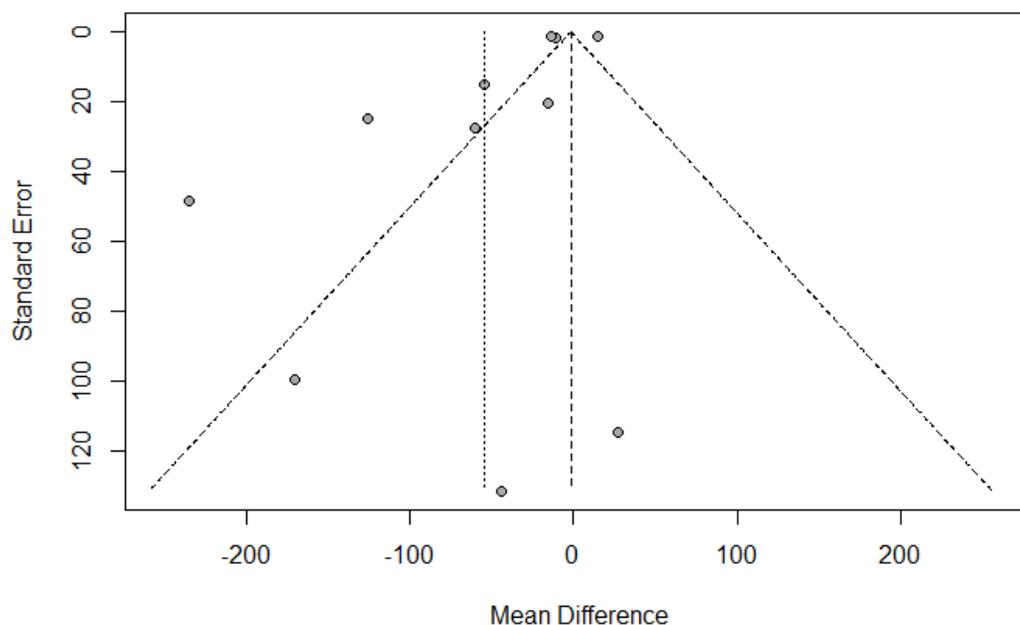


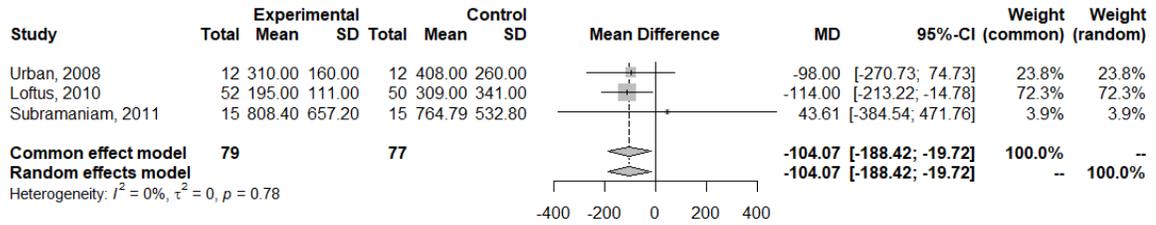
Figura 5. Funnelplot para análisis de sesgos de publicación



- Consumo de opioides a las 48 horas

Solamente se encontraron 3 estudios que reportaban el consumo de opioide a las 48 horas, independientemente del método de estimación utilizado, se evidenció que en los pacientes sometidos a intervención con Ketamina se requirió un consumo significativamente más bajo de opioides a las 48 horas (MD: - 104,07 mg. IC95%: - 188,42 mg a -19,72 mg) (Figura 6).

Figura 6. Forest-plot analizando la diferencia de medias en el consumo de opioides a las 48 horas entre los pacientes tratados con Ketamina y el grupo de control

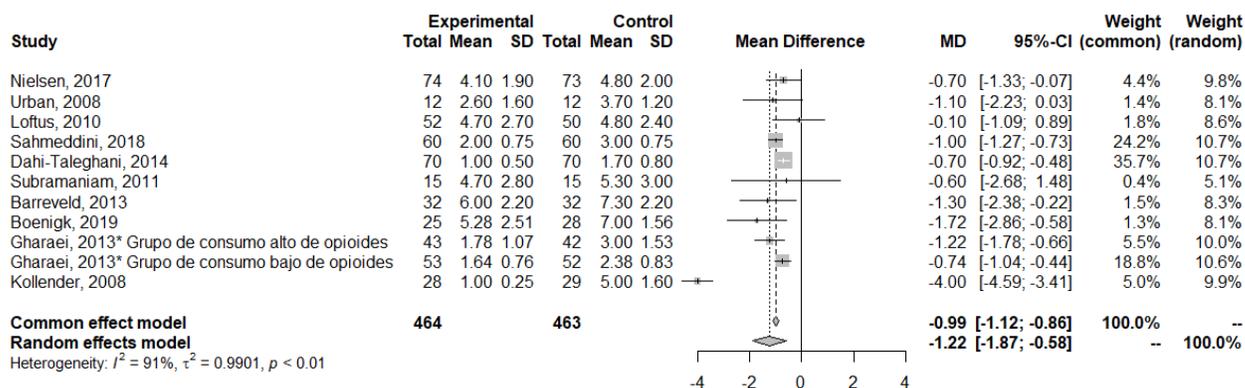


- Escala visual análoga (EVA) en reposo a las 24 horas

Todos los estudios incluidos en esta revisión reportaron la escala visual análoga a las 24 horas con su respectiva medida de dispersión. En aquellos que se reportaba la mediana y el RIQ en lugar de la media y SD, se realizó la conversión a través de la metodología descrita anteriormente. En general, se evidenció que en todos los estudios hubo una tendencia a menor dolor a las 24 horas medida según la escala visual análoga. Aunque en el estudio de Gharaei no se reportó a cargo de quien se realizó la medición de esta variable ni el protocolo de evaluación, se aprecia que la diferencia de medias fue muy acercada a la de los demás estudios y a la medida de efecto común cuando se combinaron todos los estudios. Independientemente del método utilizado para realizar el análisis, se evidenció que los pacientes intervenidos con Ketamina tuvieron una disminución significativa en el grado de dolor a las 24 horas que los pacientes del grupo control (MD: -1,22 IC95%: -1,87 a -0,58 por efectos aleatorios y MD: -0,99 IC95%: -1,12 a -0,86 por efectos fijos) (Figura 7). Si bien estos hallazgos sugieren un efecto benéfico de la Ketamina en la reducción del dolor a las 24 horas, dada la alta heterogeneidad de los estudios incluidos en esta revisión se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral antes de poder realizar una recomendación fuerte a favor de la intervención.

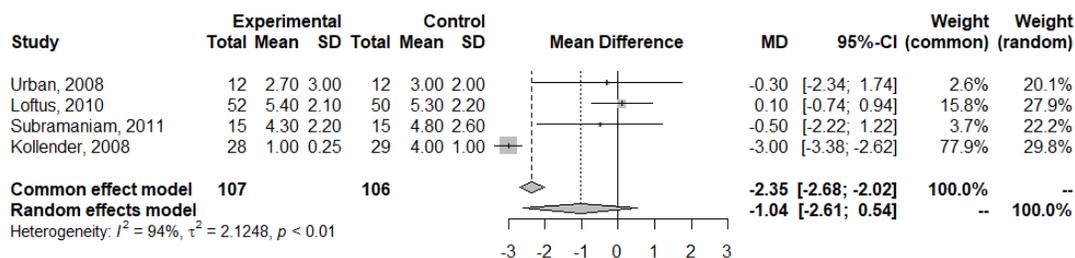
Figura 7. Forest-plot analizando la diferencia de medias en la escala visual análoga a las 24 horas entre los pacientes tratados con ketamina y el grupo de

control.



- Figura 8. Escala Visual análoga a las 48 horas

Al comparar el dolor a las 48 horas se evidenció que, si bien hubo una tendencia a menor dolor en el grupo de Ketamina, la significancia estadística se pierde dependiendo del método de comparación utilizado. Si se realiza un análisis por efectos aleatorios se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo de Ketamina vs el grupo de control (MD: -1,04 IC95%: -2,61 a 0,54), mientras que si se realiza el análisis por efectos fijos esta diferencia sí parece ser estadísticamente significativa (MD: -2,35 IC95%: -2,68 a -2,02), sugiriendo que la efectividad en la disminución del dolor con Ketamina podría mantenerse hasta las 48 horas del postoperatorio. Dada la poca cantidad de estudios y la alta heterogeneidad reportada, no es posible realizar una recomendación fuerte a favor de esta intervención para disminución del dolor a las 24 horas.



- Figura 9. Comparaciones de seguridad de la Ketamina versus el grupo control

No se reportaron muertes en ningún estudio en ninguno de los dos brazos de intervención. En general se observó una tendencia a una menor cantidad de eventos adversos en el grupo de Ketamina que en el grupo de control tanto a las 24 como a las 48 horas. Los eventos adversos más comúnmente en ambos grupos fueron las náuseas y el vómito, reportándose que para el grupo de Ketamina la proporción de pacientes con vomito osciló desde un 8% hasta un 66% en las primeras 24 horas, mientras que para el grupo de control este rango fue desde 1% hasta un 93%. Se hizo una razón de oportunidades para cada estudio de los 3 efectos secundarios mas prevalentes, nauseas, vómito y alucinaciones. En el grupo de Ketamina no se reportaron complicaciones respiratorias en las primeras 24 y 48 horas, mientras que el estudio de Barreveld y de Gharaei reportaron 1 y 5 pacientes (3% y 11%) pertenecientes al grupo control, con complicaciones respiratorias a las 24 horas. En cuanto a las alucinaciones, solamente se reportaron en dos estudios. En el estudio de Nielsen se reportaron 11 pacientes (14%) del grupo de Ketamina con alucinaciones en las primeras 24 horas y 6 pacientes (8%) con alucinaciones dentro del grupo de control en el mismo periodo de tiempo, mientras que el estudio de Barreveld reportó solamente 1 paciente (3%) con alucinaciones en el grupo de Ketamina y ningún paciente en el grupo de control. Respecto a procesos alérgicos, solamente se reportaron en el estudio de Barreveld, describiendo reacciones alérgicas no severas en 5 participantes del grupo de Ketamina contra solo un participante del grupo de control. En general no se evidenciaron diferencias importantes en cuanto a la proporción o severidad de los eventos adversos en el grupo de Ketamina, con una aparente disminución en la proporción de nauseas, vómito y complicaciones respiratorias, pero un incremento leve en la proporción de alucinaciones o reacciones alérgicas. En los RR se muestra no hay mayor riesgo para nauseas, vomito o alucinaciones si se usa Ketamina, ningún resultado sobrepasa el cero lo que hace que no sea estadísticamente significativo.

Figura 10. Razón de oportunidades para nauseas. RR.

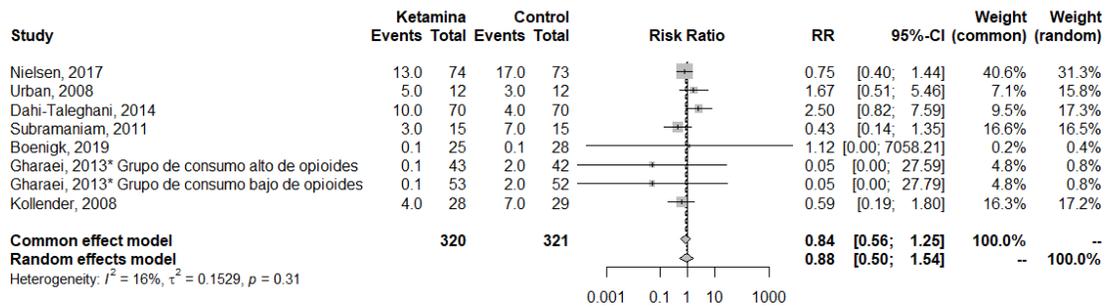


Figura 11. Razón de oportunidades para vomito. RR.

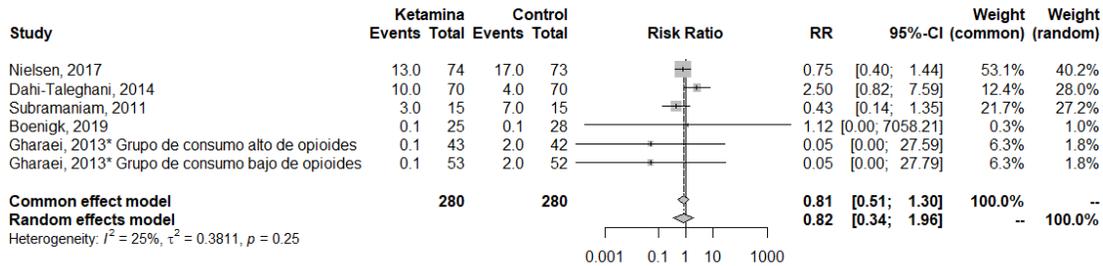
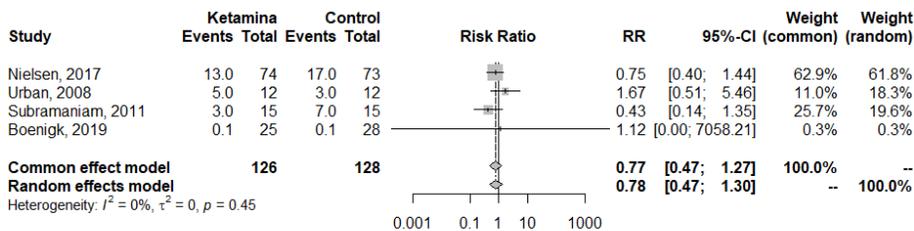


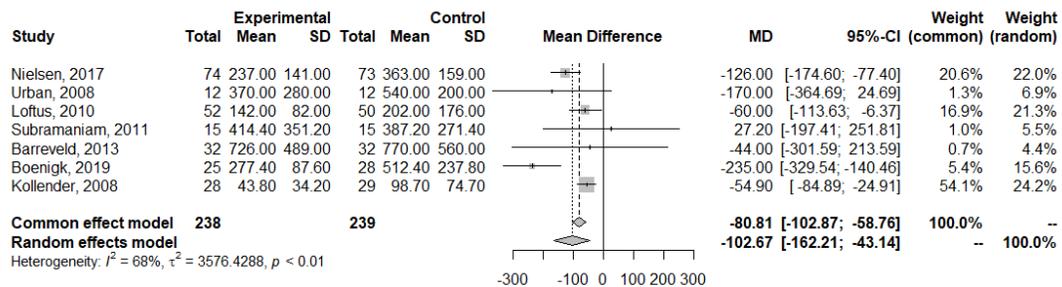
Figura 12. Razón de oportunidades para alucinaciones. RR.



Análisis de subgrupo por Cirugía

Figura 13. Cirugía de columna

En total 7 estudios tuvieron pacientes de cirugía de Columna, independientemente del método utilizado para realizar el análisis, se evidenció que los pacientes intervenidos con



Ketamina en el grupo de cirugía de columna tuvieron una disminución significativa en el grado de consumo de opioide a las 24 horas que los pacientes del grupo control (MD: -1,22 IC95%: -1,87 a -0,58 por efectos aleatorios y MD: -102,67 IC95%: -162.21 a -43.14 por efectos aleatorios) (Figura 13). Si bien estos hallazgos sugieren un efecto benéfico de la Ketamina en la reducción del consumo de opioides a las 24 horas, dada la alta heterogeneidad de los estudios incluidos en esta revisión se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral antes de poder realizar una recomendación fuerte a favor de la intervención.

Figura 14. Cirugía ortopédica

Solo 2 estudios tuvieron pacientes de cirugía ortopédica, se evidenció que los pacientes intervenidos con Ketamina en el grupo ortopédica no tuvieron una disminución en el consumo de opioide a las 24 horas que los pacientes del grupo control al contrario consumieron más opioides, (MD: 6.72 IC95%: -19,80 a 33,24 por efectos aleatorios (Figura 14). Estos hallazgos sugieren no hay efecto benéfico de la Ketamina en la reducción del consumo de opioides a las 24 horas en cirugía ortopédica, sin embargo la poca cantidad de estudios incluidos en esta revisión se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral antes de poder realizar una recomendación débil para su no uso.

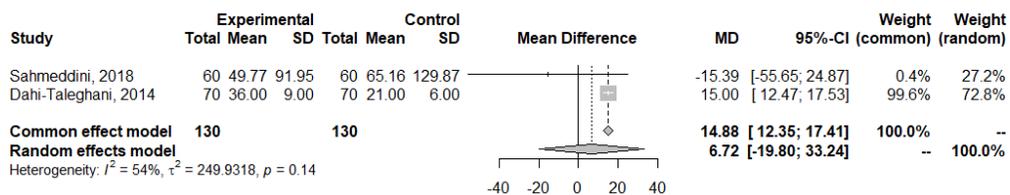


Figura 15. Cirugía urológica

Solo 1 estudios donde se incluyeron pacientes con alto y bajo consumo de opioide tuvieron pacientes de cirugía urológica, se evidenció que los pacientes intervenidos con Ketamina en el grupo urológica tuvieron una disminución en el consumo de opioide a las 24 horas que los pacientes del grupo control, (MD: -12,57 IC95%: -15,86 a -9,28 por efectos aleatorios (Figura 15). Estos hallazgos sugieren un efecto benéfico de la Ketamina en la reducción del consumo de opioides a las 24 horas en cirugía urológica, sin embargo la poca cantidad de estudios incluidos en esta revisión se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral para dar una recomendación fuerte a favor para su uso.

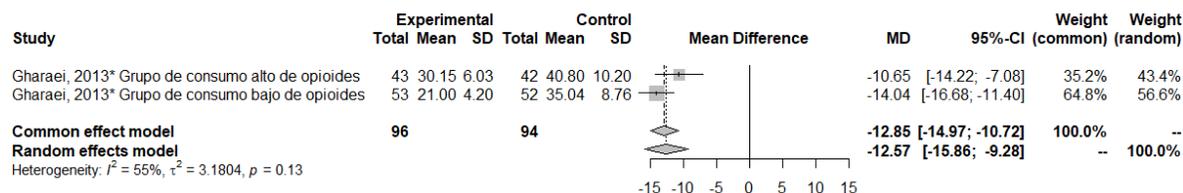


Figura 16. Dosis de Ketamina igual o mayor de 0.5 mg/kh/hora

4 estudios incluyeron en su manejo Ketamina con dosis igual o mayor de 0.5 mg/kg/hora donde se evidenció que los pacientes intervenidos con esta dosis tuvieron una disminución en el consumo de opioide a las 24 horas versus los pacientes del grupo control, (MD: -53,14 IC95%: -111,19 a 4,92 por efectos aleatorios (Figura 17). Estos hallazgos sugieren un efecto benéfico de la Ketamina a estas dosis en la reducción del consumo de opioides a las 24 horas, sin embargo la poca cantidad de estudios incluidos en esta revisión y la alta heterogeneidad se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral.

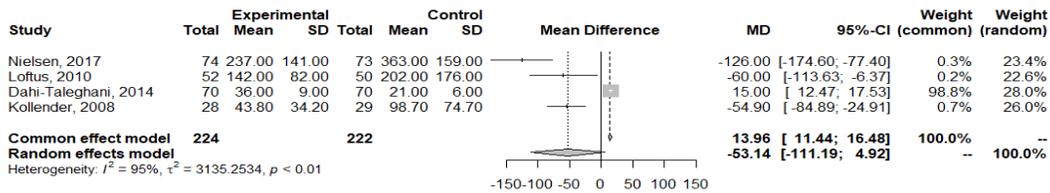


Figura 17. Dosis de Ketamina menor de 0.5 mg/kh/hora

7 estudios usaron esta dosis de Ketamina donde se evidenció que los pacientes intervenidos con dosis menor de 0.5 mg/kg/hora tuvieron una disminución en el consumo de opioide a las 24 horas versus los pacientes del grupo control, (MD: -60,67 IC95%: -134,60 a 13,25 por efectos aleatorios (Figura 17). Estos hallazgos sugieren un efecto benéfico de la Ketamina a estas dosis en la reducción del consumo de opioides a las 24 horas, sin embargo la poca cantidad de estudios incluidos en esta revisión y la alta heterogeneidad se recomienda la realización de más estudios con mayor poder muestral para poder dar una recomendación fuerte a favor.

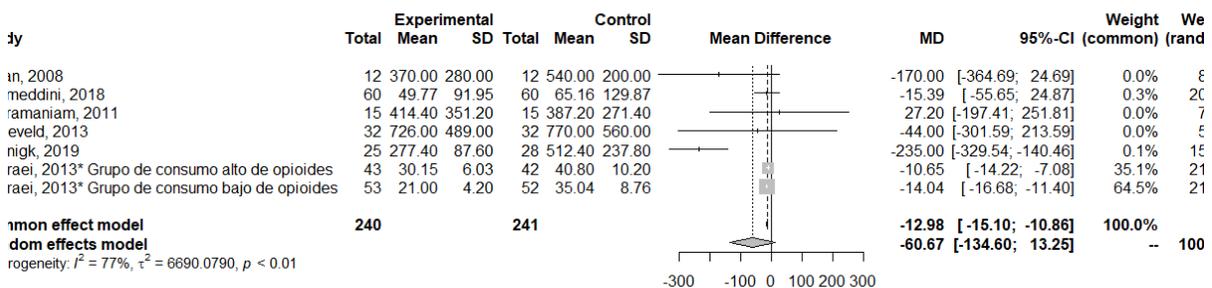


Figura 18. Ketamina en bolo.

2 estudios usaron la Ketamina solo en bolo, donde se evidencia una disminución significativa del consumo de opioide a las 24 horas, (MD: -12,57 IC95%: -15,86 a -9,28 por efectos aleatorios (Figura 18). Sin embargo al igual que los anteriores subgrupos, la alta heterogeneidad y los pocos estudios no permiten dar una recomendación fuerte a favor para su uso.

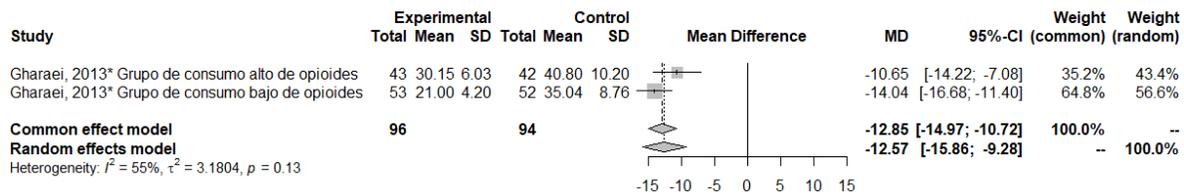


Figura 19. Ketamina en bolo más infusión.

6 estudios usaron la Ketamina en bolo y continuaron con una infusión durante la cirugía, un estudio la dejó por 24 horas posterior a la terminación del evento quirúrgico, se evidencia una reducción estadísticamente significativa de ahorro de consumo de opioides a las 24 horas, (MD: -98,20 IC95%: -172,06 a -24,34 por efectos aleatorios (Figura 19). Pocos estudios y alta heterogeneidad no permiten dar una recomendación fuerte a favor para su uso, podemos dar recomendación débil a favor.

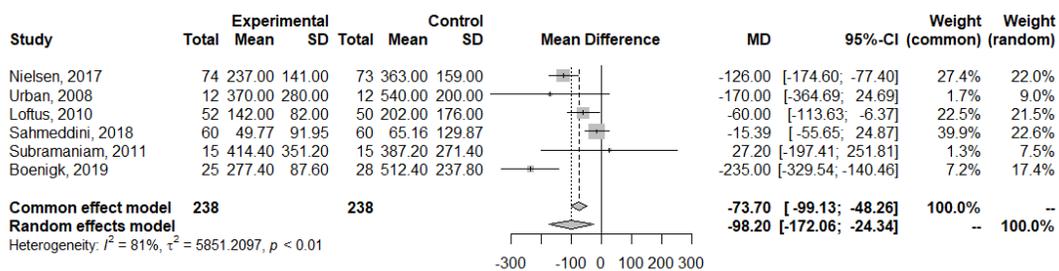
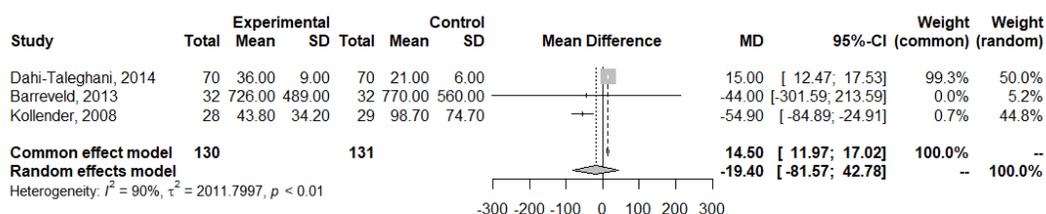


Figura 20. Ketamina en infusión.

3 estudios usaron la Ketamina en infusión, se evidencia una reducción estadísticamente significativa de ahorro de consumo de opioides a las 24 horas, (MD: -19,4 IC95%: -81,57 a 42,78 por efectos aleatorios (Figura 20). Pocos estudios y alta heterogeneidad no permiten dar una recomendación fuerte a favor para su uso, podemos dar recomendación débil a favor de usar Ketamina en infusión para estos pacientes como estrategia analgésica.



11. Discusión

Esta revisión sistemática y metanálisis (10 ECAs que incluyeron 925 pacientes) mostró el consumo de opioides en el pos operatorio se vio disminuido de forma considerable en los pacientes con consumo previo de opioides que recibieron Ketamina en el peri operatorio, con un beneficio mayor a las 48 horas pos quirúrgico, sin embargo en aquellos pacientes catalogados como abusadores de opioide no se evidenció un efecto ahorrador, tal vez por el tiempo y la dosis usada de opio antes del procedimiento; además se ha evidenciado en el trauma quirúrgico agudo y dosis elevadas de opioides podría inducir la hiperalgesia que aumenta los receptores de NMDA, la Ketamina actúa inhibiendo de forma no competitiva estos receptores, interactúa con receptores opioides, modula los procesos inflamatorios, lo que conlleva a una sensibilización del sistema opioide y hay mayor actividad aminérgica del sistema anti sensorial endógeno (51) lo que conlleva a una disminución de la sensibilización central e hiperalgesia.

En nuestro estudio se demostró una reducción media de opioide a las 24 horas pos quirúrgico de 55 mgr (mili equivalentes de morfina) y de 104 mg a las 48 horas, en el grupo de pacientes con patología oncológica de base, se evidencio una disminución importante de ahorro de opioides a las 24 horas pos quirúrgico, lo que muestra que en este grupo de pacientes el uso de la Ketamina peri operatoria sería una estrategia analgésica pos quirúrgica a tener en cuenta.

El uso de Ketamina en el perioperatorio en pacientes con ingesta o desordenes asociado al uso previo de opioides tiene efectos leves sobre la intensidad del dolor a las 24 horas pos operatorio y con un leve aumento de beneficio a las 48 horas, sin embargo en movimiento y en fisioterapia no muestra una mejoría estadísticamente significativa, debido a la gran heterogeneidad de los estudios podemos dar una recomendación leve a favor, Se ha evidenciado el papel de la Ketamina es más antihiperálgica que analgésica (48), lo que se podría explicar debido a que la activación del NMDA es independiente de la intensidad del dolor, hay estudios que muestran el uso de Ketamina intra operatorio no se asocia a disminución de dolor pos operatorio (49), adicionalmente otros metanálisis han mostrado que los pacientes con

dolor crónico pre quirúrgico no muestran una mejoría significativa de dolor en el pos operatorio (50).

Cuando se hizo el análisis por subgrupos se evidencia que la cirugía de columna es el grupo de pacientes que mayor ahorro de opioides tuvo a las 24 horas, lo que se correlaciona con estudios previos donde se analizaron los pacientes en este grupo quirúrgico con resultados benéficos (32), podríamos dar una recomendación débil a favor para el uso de Ketamina periooperatorio en este grupo de pacientes,

En los pacientes que tomaron opioides por más de dos años y fueron catalogados como abusadores, el uso de la Ketamina no tuvo un efecto ahorrador al contrario consumieron más opioide en el pos operatorio comparado con el grupo placebo, además en el estudio por subgrupo estos pacientes estaban en la cirugía ortopédica, lo que podría explicarse debido a que estos pacientes podrían tener más hiperalgesia inducida por opioides, además de presentar una disminución lenta de las escalas de dolor en el pos operatorio (52).

Los ensayos clínicos que usaron bolos e infusión de Ketamina mostraron en su mayoría menor consumo de opioide comparado con aquellos que usaron único bolo o uso de PCA de Ketamina y opioide esto podría deberse a la breve concentración plasmática máxima que se desarrolla inmediatamente después de la inyección del bolo. Mientras que la vida media plasmática de la Ketamina es de solo 15 a 20 minutos (53) lo que explicaría los mejores resultados pero sin significancia estadística, en la escala del dolor cuando se usó como infusión continua

Los efectos adversos con mayor porcentaje fueron las náuseas y vomito pos operatorio, mostrando la Ketamina una disminución a favor, lo que se podría explicar por el menor consumo de opioides, donde estos tienen una fuerte relación con este efecto secundario; en las complicaciones respiratorias se encontró resultados similares, la Ketamina no afecta el patrón ventilatorio, las alucinaciones fueron reportadas solo en dos estudios y pertenecen al grupo de Ketamina, al ver las dosis usadas se evidencia bolo de 0.5 mg/kg, lo que coincide con las dosis reportadas en la literatura con riesgo

de presentar alucinaciones, (54) cuando se comparó el efecto ahorrador de opioide con dosis de Ketamina, no se ve una diferencia estadísticamente significativa con dosis mayores de 0.5 mg/kg/hora, pero si una relación con los efectos secundarios, lo que podría traducirse en mejores resultados con dosis bajas menores de este valor.

Ningún paciente con uso de Ketamina presento efectos adversos graves o muerte, lo que podría interpretarse como un medicamento seguro en pacientes con uso o abuso por opioides.

La heterogeneidad tal alta de los resultados de los estudios no nos permiten dar una recomendación fuerte a favor, los resultados de nuestro meta análisis nos permiten dar una recomendación débil a favor, se recomienda hacer mejores estudios en el futuro, con tamaños muestrales más grandes que alcancen un mayor poder estadístico, hacer una adecuada aleatorización y cegamiento de las intervenciones, que se asegure que los grupos sean comparables y que solo difieran en las variables de interés (Ketamina y/o opioide de rescate), al haber otras variables no se puede atribuir el efecto a la Ketamina sino puede ser debido a esas otras variables diferenciales.

Ademas se sugiere que los protocolos de este tipo de estudios se reporten siempre en plataformas como clinical trials y ser sometidos a un comité de ética que sería esperable que todos los ensayos clínicos consideren la realización de análisis por protocolo y por intención a tratar, considerar la pertinencia de hacer análisis multivariados para evitar la confusión.

12. Conclusiones

El tratamiento analgésico pos operatorio en pacientes con uso crónico o abuso de opioides es un reto para el personal médico, se evidencia la Ketamina como una estrategia eficaz y segura para la reducción estadísticamente significativa de consumo de opioides a las 24 y 48 horas pos quirúrgicas.

El grupo quirúrgico que mayor beneficio demostró fue la cirugía de columna, al igual que la dosis de la Ketamina no está asociado al ahorro de opioide pero si a efectos secundarios, podemos dar una recomendación débil a favor para dosis menores de 0.5 mg/kg/hora.

La Ketamina perioepratoria no demostró una disminución significativa en la escala visual análoga en estos pacientes.

Debido a la heterogeneidad de los estudios las conclusiones deben ser interpretadas y aplicadas clínicamente de forma cautelosa. Se considera se requieren nuevos estudios clínicos para la elaboración de recomendaciones con mayor soporte y validez.

13. Referencias bibliográficas

1. United Nations Office on Drugs and Crime.. World drug report 2012.: United Nations Publications; 2012.
2. Mokri A. Brief overview of the status of drug abuse in Iran. Arch Iranian Med. 2002;5(3):184–90.
3. Moharreri MR. General view of drug abuse in Iran and one-year report of outpatient treatment of opiate addiction in the city of Shiraz. NIDA Res Monogr. 1978(19):69–81.
4. Mehta V, Langford RM. Acute pain management for opioid de-pendent patients. Anesthesia 2006;61:269–276.
5. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2017;31:487–498
6. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. Ann Intern Med 2006;144:127–134.
7. Mehta V, Langford RM. Manejo del dolor agudo para dependientes de opiáceos pacientes Anestesia 2006;61:269–276.
8. Bryson EO. The anesthetic implications of illicit opioid abuse. Int Anesthesiol Clin 2011;49:67–78.
9. Mitra S, Sinatra RS. Manejo perioperatorio del dolor agudo en los opioides paciente dependiente. anestesiología 2004;101:212–227.
10. Mercadante S, Sapio M, Caligara M, Serrata R, Dardanoni G, Barresi L. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1997;14:15–20
11. Sahmeddini MA, Khosravi MB, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. J Addict Med. 2019 May/Jun;13(3):220-226. doi: 10.1097/ADM.0000000000000483. PMID: 30499871.
12. Barrevelde AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, Wasan AD, Nedeljkovic SS. Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. Pain Med. 2013 Jun;14(6):925-34. doi: 10.1111/pme.12086. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23786558.
13. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. Anesthesiology 2000;92(2):465–72.
14. Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: Correlates of drug type and use status. J Pain Symptom Manage 1994;9(7):462–73.
15. Hay JL, White JM, Bochner F, et al. Hiperalgesia en Dolor crónico controlado por opioides y pacientes dependientes de opioides. J Pain 2009; 10 (3): 316–22.

16. Mehta V, Langford RM. Manejo del dolor agudo para dependientes de opiáceos pacientes. *Anestesia* 2006;61:269–276.
17. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004603.
18. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363 (27):2638–50.
19. Sahmeddini MA, Khosravi MB, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. *J Addict Med.* 2019 May/Jun;13(3):220-226. doi: 10.1097/ADM.0000000000000483. PMID: 30499871.
20. Boenigk K, Echevarria GC, Nisimov E, von Bergen Granell AE, Cuff GE, Wang J, et al. Low-dose ketamine infusion reduces postoperative hydromorphone requirements in opioid-tolerant patients following spinal fusion: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:8–15. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000877>.
21. Prescription Opioids DrugFacts | National Institute on Drug Abuse [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2021 [cited 19 October 2021]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-opioid>
22. Katzung B, Masters S, Trevor A, Barrera Villa Zevallos H, González Hernández J, Araiza Martínez M et al. *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw-Hill Education; 2013.
23. Duarte D. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2005;55(1).
24. Mario V, José Ramón M, Hilario A. FARMACOLOGÍA DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES. *Educación e investigación clínica.* 2000;1(2).
25. O'Malley , DO, GF, O'Malley , MD R. Manual MSD [Internet]. 2020 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/temas-especiales/drogas-recreativas-t%C3%B3xicas/trastorno-por-abuso-de-opioides-y-rehabilitaci%C3%B3n>
26. Eipe N, Penning J. Postoperative respiratory depression with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm. *Pain Res Manag.* 2011;16(5):353–6.
27. Roytblat L, Korolkorruchko A, Katz j, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of lowdose ketamine in addition to general anesthesia. *Anaesthesia and Analgesia* 1993; 77:1161-5.
28. Bryson EO. The anesthetic implications of illicit opioid abuse. *Int Anesthesiol Clin* 2011;49:67–78.
29. Dabbagh A, Dahi-Taleghani M, Elyasi H, Vosoughian M, Malek B, Rajaei S, et al. Duration of spinal anesthesia with bupivacaine in chronic opium abusers undergoing lower extremity orthopedic surgery. *Arch Iran Med.* 2007;10 (3):316–20.
30. Vosoughin M, Mohammadi S, Dabbagh A. Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy. *J Anesth.* 2012;26 (5):732–7.

31. Gharaei B, Jafari A, Aghamohammadi H, Kamranmanesh M, Poorzamani M, Elyassi H, et al. Opioid-sparing effect of preemptive bolus low-dose ketamine for moderate sedation in opioid abusers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2013;116 (1):75–80
32. Urban MK, Ya Deau JT, Wukovits B, Lipnitsky JY. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg* 2008;4:62–5. <https://doi.org/10.1007/s11420-007-9069-9>.
33. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer PA, Rachlin J, Kunze L, Cronin M, Desilva D, Asdourian CP, Steinbrook RA. Intra- and postoperative very low dose intravenous ketamine infusion does not increase pain relief after major spine surgery in patients with preoperative narcotic analgesic intake. *Pain Med*. 2011 Aug;12(8):1276-83. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01144.x. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21668751.
34. World Drug Report 2019 ESCaPI. unodc.org. [Online].; 2019 [cited 2021 octubre. Available from: HYPERLINK "<https://www.unodc.org/wdr2019/>" [Internet].
35. ÁLVAREZ, YOLANDA, FARRÉ, MAGÍ, Farmacología de los opioides. Adicciones [Internet]. 2005;17(2):21-40. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122022016>
36. Odc.gov.co. 2021 [cited 18 October 2021]. Available from: <http://www.odc.gov.co/Portals/1/SAT/Alerta%20Opioides.pdf>
37. Macintyre P, Roberts L, Huxtable C. Management of Opioid-Tolerant Patients with Acute Pain: Approaching the Challenges. *Drugs*. 2019;80(1):9-21.
38. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914>.
39. Urman, R., Vadivelu, N., Schermer, E., Kodumudi, V., Belani, K. and Kaye, A., 2016. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 32(3), p.298.
40. Mao J. Opioid induced abnormal pain sensitivity: Implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100: 213–7.
41. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996;85:1357–66.
42. Rogawski MA. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel blockers and 2, 3-benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14: 325–31.
43. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1405–28.
44. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, and Fisher A (1993) Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 77:1161–1165.

45. Grott Zanicotti C, Perez D, and Glue P (2013) Case report: long-term mood response to repeat dose intramuscular ketamine in a depressed patient with advanced cancer. *J Palliat Med* **16**:719–720
46. Wan LB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu DV, Chang LC, Foulkes A, Mathew SJ, Charney DS, and Murrough JW (2015) Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* **76**:247–252.
47. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet Lond Engl* 2019;393:1558–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1).
48. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. “Balanced analgesia” in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373–80. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00278-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00278-0).
49. Vasilopoulos T, Wardhan R, Rashidi P, Fillingim RB, Wallace MR, Crispen PL, et al. Patient and procedural determinants of postoperative pain trajectories. *Anesthesiology* 2021;134:421–34. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003681>.
50. Pogatzki-Zahn E, Kutschar P, Nestler N, Osterbrink J. A prospective multicentre study to improve postoperative pain: identification of potentialities and problems. *PloS One* 2015;10:e0143508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143508>.
51. Leigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care* 2014;4:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>.
52. Oenigk K, Echevarria GC, Nisimov E, von Bergen Granell AE, Cuff GE, Wang J, et al. Low-dose ketamine infusion reduces postoperative hydromorphone requirements in opioid-tolerant patients following spinal fusion: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:8–15. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000877>.
53. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. 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
54. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:301–7.