

UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE SALUD



Tesis Doctoral

**KETAMINA INTRANASAL COMO TRATAMIENTO
ANALGÉSICO Y ANTIDEPRESIVO DEL PACIENTE
ONCOLÓGICO CON DOLOR CRÓNICO**

AUTOR

Secundino González Pardo

DIRECTOR

Dr. Francisco López Muñoz, PhD.

TUTOR

Dr. Francisco López Muñoz, PhD.

Madrid, 2023



**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
FACULTAD DE SALUD**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**TESIS DOCTORAL
KETAMINA INTRANASAL COMO TRATAMIENTO
ANALGÉSICO Y ANTIDEPRESIVO DEL PACIENTE
ONCOLÓGICO CON DOLOR CRÓNICO**

AUTOR:

Secundino González Pardo

DIRECTOR

Dr. Francisco López Muñoz

TUTOR

Dr. Francisco López Muñoz

Madrid, 2023

Universidad Camilo José Cela
Escuela Internacional de Doctorado
Facultad de Salud
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**KETAMINA INTRANASAL COMO TRATAMIENTO
ANALGÉSICO Y ANTIDEPRESIVO DEL PACIENTE
ONCOLÓGICO CON DOLOR CRÓNICO**

Tesis doctoral presentada por Secundino González Pardo, para optar al grado de Doctor por la Universidad Camilo José Cela (Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud).

Director

Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina (PhD)

Tutor

Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina (PhD)

Madrid, 2023

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

D. FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA, MADRID.

CERTIFICA

Que, D. Secundino González Pardo, licenciado en Medicina por el Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba (actual Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba), ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado "KETAMINA INTRANASAL COMO TRATAMIENTO ANALGÉSICO Y ANTIDEPRESIVO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CON DOLOR CRÓNICO". Considero que se trata de un trabajo bien elaborado, de actualidad, y que reúne todas las condiciones necesarias y de calidad suficientes, por lo que autorizo a ser defendido en lectura pública como TESIS DOCTORAL.

En Madrid, a 16 de septiembre de 2022.



Escuela Internacional
de Doctorado

Dr. D. Francisco López Muñoz

AGRADECIMIENTOS

A los tutores y asesores, que con experticia investigadora permitieron la guía acertada de la investigación.

A la Universidad Camilo José Cela, por su apertura en la formación científica de excelencia.

A amigos y colegas, que me impulsaron a continuar en los momentos difíciles.

A los pacientes y gestores de instituciones de salud, por su apoyo y motivación en la búsqueda de soluciones científicas necesarias.

A la prestigiosa Universidad Técnica del Norte y sus autoridades, por su apoyo constante en nuestras decisiones investigadoras.

A la familia, por su paciencia y permanencia, en las necesarias noches de desvelo.

A Dios, por sus infinitas bendiciones.

“Lo importante para la ciencia es modificar y cambiar las ideas conforme avanza”

Herbert Spencer

INDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	iv
INDICE DE CONTENIDOS	v
LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	ix
LISTADO DE CUADROS	x
LISTADO DE ILUSTRACIONES	x
LISTADO DE TABLAS	xi
LISTADO DE FIGURAS	xi
LISTA DE ANEXOS	xii
RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Conceptualización del dolor y del dolor oncológico	1
1.2 Clasificación de los tipos de dolor.....	2
1.2.1 Clasificación según la duración	3
1.2.2 Clasificación fisiopatológica	4
1.2.3 Dolor en base a la intensidad	7
1.3 Bases fisiopatológicas y neuroanatómicas del dolor	8
1.3.1 Nociceptores del sistema nervioso periférico	12
1.3.1.1 Nociceptores cutáneos	13
1.3.1.2 Nociceptores musculares y articulares.....	14
1.3.1.3 Nociceptores viscerales.....	14
1.3.2 Nociceptores del sistema nervioso central	14
1.3.3 Sistema opioide endógeno.....	16
1.4 Mecanismo de transmisión del dolor.....	19
1.4.1 Base fisiológica de la modulación del dolor	20
1.4.1.1 Sistema modulador descendente	21
1.5 Dolor crónico: Epidemiología	22
1.5.1 Fisiopatología del dolor crónico	23
1.5.2 Factores de riesgo y prevalencia del dolor crónico	25

1.5.3	Estrategia terapéutica del dolor crónico	26
1.6	Principios generales del tratamiento del dolor crónico	28
1.6.1	Evaluación del dolor	29
1.6.1.1	Métodos conductuales.....	30
1.6.1.2	Escalas unidimensionales o escalas cuantitativas.....	31
1.6.2	Fármacos empleados en la analgesia del dolor crónico	32
1.6.2.1	Analgésicos opioides	32
1.6.2.2	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	33
1.6.2.3	Anestésicos locales	33
1.6.2.4	Analgesia multimodal	34
1.7	Placebo	34
1.7.1	Mecanismo de acción de los placebos	35
1.7.2	Clasificación de los placebos	36
1.7.3	Efecto secundario del placebo (efecto nocebo).....	37
1.8	Ketamina	38
1.8.1	Farmacología.....	38
1.8.1.1	Fórmula estructural	39
1.8.1.2	Farmacocinética	40
1.8.1.3	Farmacodinamia.....	41
1.8.2	Usos y evidencias actuales	43
1.8.2.1	Ketamina y analgesia	45
1.8.2.2	Ketamina y depresión	46
1.8.3	Tipos de administración	46
1.8.4	Eficacia de la ketamina (dosis)	47
1.8.5	Precauciones y limitaciones	47
1.9	Cáncer.....	50
1.9.1	Los tipos de cáncer más comunes	52
1.9.2	Dolor oncológico.....	53
1.9.3	Efecto del dolor oncológico en el funcionamiento y la calidad de vida	53
1.10	Problemática y justificación del estudio	54
2.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	57

2.1 Hipótesis de trabajo.....	57
2.2 Objetivos	57
3. METODOLOGÍA	59
3.1 Metodología empleada para el proceso de revisión sistemática.....	59
3.1.1 Estrategias de búsqueda	60
3.1.2 Selección de estudios	60
3.1.3 Evaluación.....	61
3.2 Metodología empleada para el proceso de intervención clínica.....	61
3.2.1 Población de estudio	61
3.2.2 Criterios inclusión y exclusión.....	62
3.2.2.1 Criterios de inclusión.....	62
3.2.2.2 Criterios de exclusión.....	63
3.2.3 Variables del estudio	63
3.2.3.1 Variables principales.....	63
3.2.3.2 Variables secundarias	66
3.2.4 Administración, tratamientos y diseño del estudio	66
3.2.4.1 Administración del medicamento.....	66
3.2.4.2 Asignación de tratamiento, aleatorización y doble ciego	67
3.2.5 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales	68
3.2.6 Análisis estadístico.....	69
3.2.7 Consideraciones éticas	70
4. RESULTADOS.....	73
4.1 ESTUDIO 1: Ketamina en el manejo del dolor oncológico.....	77
4.2 ESTUDIO 2: Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico.....	97
4.3 ESTUDIO 3: Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal.....	111
5. DISCUSIÓN GENERAL.....	129
5.1 Ketamina	129
5.2 La ketamina intranasal en el dolor oncológico.....	131
5.3 Ketamina intranasal en el tratamiento depresivo de pacientes con cáncer	134
5.4 Efectos secundarios de la ketamina intranasal	137

6. CONCLUSIONES.....	141
7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL.....	143
8. ANEXOS	167
Anexo 1. Escala visual analógica del dolor (EVA).....	168
Anexo 2. Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	169
Anexo 3. Aval del Comité de Investigación y Ética.	173
Anexo 4. Consentimiento informado y documento de información al paciente..	174
Anexo 5. Estudios publicados	181

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AINE: Fármacos antiinflamatorios no esteroides

AMM: Asociación Médica Mundial

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

CEISH: Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos

EC: Escala categórica

EN: Escala numérica

ENA: Escala numérica análoga

EVA: Escala Visual Analógica

FDA: Agencia Federal de Medicamentos

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GCO: Observatorio Global de Cáncer

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

IFN-g: Interferón-g

IL-2: Interleucina-2

MADRS: Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg

MPQ: Cuestionario del Dolor de McGill

MRI: Resonancia magnética funcional

MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Reguladoras

NIO: Síndrome de neurotoxicidad

NMDA: N-metil-d-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONS: Sociedad de Enfermería de Oncología

PET: Tomografía por emisión de positrones

RAE: Real Academia Española

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

SOLCA: Sociedad de Lucha Contra el Cáncer

T: Células tumorales

TCC: Terapia cognitivo-conductual

TrkA: receptor de tropomiosina

mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero

LISTADO DE CUADROS

Cuadro 1. Diferencias entre el dolor agudo y cónico	4
Cuadro 2. Características del dolor neuropático y nociceptivo.	6
Cuadro 3. Escalas más comúnmente utilizadas para la evaluación del dolor.	7
Cuadro 4. Factores asociados con el surgimiento del dolor crónico.	26
Cuadro 5. Efectos adversos de la ketamina	49
Cuadro 6. Asignación de tratamiento a los participantes.....	67
Cuadro 7. Datos de los artículos científicos que contribuyen la tesis doctoral.	75

LISTADO DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Escala Visual Analógica.....	8
Ilustración 2. Láminas de Rexed.	15
Ilustración 3. Trasmisión de impulsos del dolor	20
Ilustración 4. Estructura química de la ketamina.	39
Ilustración 5. Muertes por cáncer en el mundo distribuido por regiones, en el año 2020.....	51
Ilustración 6. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer en todo el mundo (ambos sexos, todas las edades) sobre la base de datos estandarizados por edad en 2020.....	52

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Artículo 1. Ensayos controlados aleatorios en el manejo del dolor oncológico con ketamina	84
Tabla 2 . Artículo 1. Farmacocinética de ketamina para diferentes vías de administración	87
Tabla 3. Artículo 1. Resumen de las recomendaciones de ASRA/AAPM/ASA para infusiones de ketamina para el dolor crónico.....	90
Tabla. 1. Artículo 2. Características clínicas y etiología del cáncer de los participantes.....	104
Tabla. 2. Artículo 2. Efecto de los tratamientos administrados sobre el dolor oncológico.....	105
Tabla. 3. Artículo 2. Efectos adversos presentados por los pacientes.....	106
Tabla- 1. Artículo 3. Características clínicas y etiología del cáncer de los participantes.....	117
Tabla- 2. Artículo 3. Efectos adversos presentados por los pacientes.	120

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Artículo 1. Diagrama de flujo de los documentos incluidos en la revisión sistemática.....	83
Figura. 1. Artículo 2. Diagrama de participantes en la investigación (CONSORT)	103
Figura. 2. Artículo 2. Efecto analgésico de los tratamientos administrados sobre el dolor oncológico.....	105
Figura- 1. Artículo 3. Diagrama de participantes en la investigación (CONSORT).....	115
Figura- 2. Artículo 3. Tasas de respuesta de los pacientes con trastornos afectivos al tratamiento intranasal de ketamina y placebo.	118
Figura- 3. Artículo 3. Efecto antidepresivo de la ketamina y placebo suministrado por vía intranasal al término de la intervención.	119

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Escala visual analógica del dolor (EVA).	168
Anexo 2. Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).	169
Anexo 3. Aval del Comité de Investigación y Ética.	173
Anexo 4. Consentimiento informado y documento de información al paciente.....	174
Anexo 5. Estudios publicados.....	181

RESUMEN

Antecedentes y Objetivo: El cáncer sigue siendo una enfermedad difícil de tratar, especialmente cuando los pacientes son resistentes al tratamiento. Cada vez se buscan más métodos alternativos para contrarrestar y mejorar los síntomas que provoca la enfermedad. Uno de ellos es la ketamina, que actúa como antagonista de los receptores NMDA implicados en la respuesta al dolor y otros síntomas, como la depresión, ansiedad e ideación suicida. El objetivo de esta tesis doctoral fue evaluar la respuesta a la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor y de los síntomas depresivos en pacientes con cáncer.

Metodología: En el desarrollo metodológico se consideraron dos fases bien definidas: 1) una revisión sistemática limitada a las características de revisión de la literatura – es decir, estrategias de búsqueda, criterios de selección y evaluación de los estudios – y 2) un proceso intervencionista, el cual evaluó en dos etapas el efecto analgésico y antidepresivo de la ketamina intranasal. La población de estudio se limitó a 142 participantes después de aplicar los criterios de inclusión. El diseño se configuró como un estudio de cohorte con placebo, aleatorizado, y doble ciego. La administración, en el caso del efecto analgésico se ajustó a dos tratamientos: ketamina y placebo intranasal, los cuales se usaron en combinación con morfina, a diferencia del efecto antidepresivo que se suministró solo ketamina y placebo más un agente enmascarante para simular el sabor de un medicamento. Los participantes recibieron evaluaciones periódicas mediante la aplicación de la escala EVA en el caso de evaluar del dolor y la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg respecto al efecto antidepresivo. El período de evaluación fue durante 3 días consecutivos para ambos casos, al igual que la valoración de los efectos adversos.

Resultados: El primer resultado obtenido en este estudio fue un análisis exhaustivo de la literatura científica sobre el manejo del dolor resistente al tratamiento con ketamina, que brindó un gran marco sobre las vías de administración, las dosis, la seguridad y los efectos adversos. Los otros hallazgos se mostraron para ambos casos de la siguiente manera: En comparación con las mujeres (46,5%), se observó un predominio del género masculino pues representaban el 53,5% de la población de estudio. La edad

promedio de los participantes fue de $69,11 \pm 9,77$ años, y el 86% de los pacientes se encontraba en un rango etario que varía entre 57 a 84 años. El cáncer que se presentó con mayor frecuencia fue el tumor de cabeza pancreático (44,37%). Hubo diferencias significativas entre los tratamientos administrados, los aspectos clínicos y el dolor ($p < 0,05$). Los pacientes que fueron tratados con ketamina tuvieron un efecto analgésico más relevante que los pacientes que recibieron placebo. El principal efecto adverso fueron las náuseas (11,43%). Los trastornos afectivos mejoraron significativamente solo en el grupo tratado con ketamina ($p < 0,001$). La tasa de respuesta a la ketamina fue del 66,7%. El grupo B presentó mejorías inducidas por el efecto placebo, pero no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,32$). Estos resultados derivaron en tres artículos:

Artículo 1: Ketamina en el manejo del dolor oncológico, estudio de revisión.

Artículo 2: Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico.

Artículo 3: Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal.

Conclusiones: La ketamina se ha utilizado en los estudios analizados como una buena opción no opioide para el manejo del dolor de diferente origen, que en dosis subanestésicas podría considerarse como un potencial fármaco para el manejo en el uso del dolor oncológico. Sin embargo, los estudios han manejado poblaciones pequeñas y contextos muy variados, por lo que los resultados pueden cambiar a medida que surja una mejor evidencia. La ketamina representa una opción para el dolor que ya no responde al tratamiento convencional con opioides. Los efectos adversos pueden ser un limitante en su aplicación en algunos pacientes. La ketamina administrada por vía intranasal es una terapia segura, eficaz y rápida para reducir los efectos antidepresivos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: Administración intranasal; Antidepresivos; Dolor Oncológico; Efecto analgésico; Farmacoterapia; Ketamina; Manejo del dolor; Reacciones adversas; Trastornos afectivos.

ABSTRACT

Background and Aim: Cancer remains a difficult disease to treat, especially when patients are resistant to treatment. More and more alternative methods are being sought to counteract and improve the symptoms caused by the disease. One of them is ketamine, which acts as an antagonist of NMDA receptors involved in the response to pain and other symptoms, such as depression, anxiety, and suicidal ideation. The objective of this doctoral thesis was to evaluate the response to intranasal ketamine in the treatment of pain and depressive symptoms in cancer patients.

Methodology: In the methodological development, two well-defined phases are considered: 1) a systematic review limited to the characteristics of the literature review – that is, search strategies, selection criteria and evaluation of the studies – and 2) an interventionist process, which evaluated in two stages the analgesic and antidepressant effect of intranasal ketamine. The study population was limited to 142 participants after applying the inclusion criteria. The design was configured as a double-blind, randomized, placebo-controlled cohort study. The administration, in the case of the analgesic effect, was adjusted to two treatments: intranasal ketamine and placebo, which were used in combination with morphine, unlike the antidepressant effect that was administered only ketamine and placebo plus a masking agent to simulate the taste of a drug. The participants received periodic evaluations through the application of the VAS scale in the case of assessing pain and the Montgomery-Åsberg depression assessment scale regarding the antidepressant effect. The evaluation period was for three consecutive days for both cases, as was the assessment of adverse effects.

Results: The first result obtained in this study was a comprehensive review of the scientific literature on the management of pain resistant to ketamine treatment, which provided a great framework on the routes of administration, doses, safety, and adverse effects. The other findings were shown for both cases as follows: Compared to women (46.5%), a predominance of the male gender was observed, since they represented 53.5% of the study population. The average age of the participants was 69.11 ± 9.77 years, and 86% of the patients were in an age range that varies between 57 and 84 years. The most frequent cancer was the pancreatic head tumor (44.37%). There were

significant differences between the treatments administered, clinical aspects and pain ($p < 0.05$). Patients who were treated with ketamine had a more relevant analgesic effect than patients who received placebo. The main adverse effect was nausea (11.43%). Affective disorders improved significantly only in the ketamine-treated group ($p < 0.001$). The response rate to ketamine was 66.7%. Group B presented improvements induced by the placebo effect, but no significant differences were found ($p = 0.32$). These results led to three articles:

Article 1: Ketamine in cancer pain management, review study.

Article 2: Analgesic effect of intranasal ketamine in the treatment of chronic cancer pain.

Article 3: Antidepressant effect of intranasal ketamine in the palliative care of patients with terminal cancer.

Conclusions: Ketamine has been used in the studies analyzed as a good non-opioid option for the management of pain of different origins, which in subanesthetic doses could be considered as a potential drug for the management of cancer pain. However, the studies have dealt with small populations and very varied contexts, so the results may change as better evidence emerges. Ketamine represents an option for pain that no longer responds to conventional opioid treatment. Adverse effects may limit its application in some patients. Intranasally administered ketamine is a safe, effective, and rapid therapy to reduce antidepressant effects and improve quality of life in cancer patients.

Keywords: Intranasal Administration; Antidepressants; Cancer pain; Analgesic effect; Pharmacotherapy; Ketamine; Pain management; Adverse reactions; Affective disorders.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Conceptualización del dolor y del dolor oncológico

Si bien el término “dolor” puede tener diferentes significados, algunos de estos se atribuyen a una experiencia desagradable que padecen los seres vivos como consecuencia de una lesión, enfermedad o experiencia repentina. En 1968, Mary Margo McCaffery, ex - miembro de la Sociedad de Enfermería de Oncología (ONS), definió el dolor como “cualquier experiencia en la que alguien piense en dolor, siempre que diga que es dolor” (1). Aunque, este significado aparenta ser simple y subjetivo, fue un pilar importante para los médicos que trabajaron posteriormente con pacientes con dolor oncológico.

A finales de la década de 1970, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) calificó a esta sintomatología como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” (2). Sin embargo, esta definición fue actualizada en el año 2020, después de casi 40 años y tomando en cuenta varias consideraciones por el mismo organismo, y se concluyó que el dolor “es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial” (3). De esta manera, se lograría explicar de forma textual más precisa lo que se experimenta en el dolor y lo que el paciente percibe producto de los síntomas.

En este mismo contexto, la Real Academia Española (RAE) conceptúa al dolor como una “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” (4), dicho significado se atribuye a la edición número 22 del *Diccionario de la Lengua Española*, divulgada en el año 2001 y se ha mantenido hasta la actualidad.

Por otro lado, desde la perspectiva etiológica, la vía del dolor se compone de cuatro partes; transducción, transmisión, modulación y percepción. Cada uno de los pasos se caracteriza por mecanismos celulares únicos que permiten que la señal nociceptiva

continúe hacia adelante o finalmente se detenga. Estos componentes comprenden colectivamente la ruta desde el inicio del dolor en el momento de la lesión tisular inicial hasta su procesamiento final en el cerebro (5). Sin embargo, no todas las vías involucran los cuatro componentes. Por ejemplo, el dolor neuropático es el único que pasa por alto el primer paso de convertir un estímulo en un impulso eléctrico, ya que implica una lesión directa del nervio. Esto demuestra que el dolor es multidimensional e involucra no solo la sensación de dolor sino también la experiencia emocional asociada con el dolor. Es importante señalar que el dolor es subjetivo y, si lo describe el paciente, es real.

1.2 Clasificación de los tipos de dolor

Como se mencionó anteriormente, el dolor a menudo se describe como una sensación desagradable. Por esta razón, la clasificación de las condiciones de dolor debe considerarse muy compleja y avanzada. De hecho, la base histórica para la clasificación (mecanismo) del dolor fisiológico comienza básicamente con Descartes en el siglo XVII (6, 7), pero no fue solo recientemente, con el advenimiento de la tecnología, que se detallaron estos términos. Este esfuerzo debe proceder rápidamente, porque mucha información está disponible. Sin embargo, esta progresión se ve obstaculizada por las dificultades de trasladar el conocimiento científico a la práctica médica.

De acuerdo con Woessner (8), la razón principal para clasificar las presentaciones clínicas de los síntomas centrados en el dolor es facilitar la comunicación entre el paciente y el médico para obtener mejores resultados en el tratamiento del dolor, ya que el objetivo de la terapia es reducir el sufrimiento y aumentar la función. A pesar de esto, la terapéutica puede verse afectada por la forma en la que se presenta el dolor. De ahí que ésta se ha clasificado por ubicación anatómica, sistema corporal, duración, severidad, frecuencia y etiología. Como resultado, la clasificación de los tipos de dolor puede estar fundamentada en una base teórica o mediante un proceso empírico basado en la evidencia. No obstante, para este caso se ha optado por una clasificación que

tiene en consideración la intensidad, duración y algunos aspectos fisiopatológicos. Algunas de estas categorías se describen a continuación:

1.2.1 Clasificación según la duración

De acuerdo con la duración, el dolor primero puede ser agudo. Por ello, es necesario considerar que el dolor agudo es un resultado sensorial directo de la activación del sistema nociceptivo, que es una señal de alarma disparada por el sistema protector del organismo (9). En la mayor parte de los casos, si no hay consecuencias, el dolor agudo desaparecerá junto con la lesión que lo produjo. Algunos ejemplos de esta categoría podrían ser el dolor neuropático o musculoesquelético asociado con fracturas patológicas (10). Por lo tanto, el dolor agudo suele estar causado por una lesión en el cuerpo o en los órganos internos y se desarrolla gradualmente, y su procedimiento se asemeja mucho a la reparación y curación de la causa profunda de la lesión.

Por otro lado, el dolor agudo se puede complicar volviéndose un dolor crónico, que, según Mesas, se refiere al dolor desde el inicio hasta más de 3 o 6 meses; o más allá del período de curación del daño tisular y que está generalmente relacionado con afecciones médicas (11). De ahí que, el dolor crónico comienza de forma similar al dolor agudo, pero a diferencia de éste, dura más de lo esperado y continúa incluso después de que la lesión o la enfermedad que lo causó se haya curado. Este tipo de dolor no tiene ningún beneficio adaptativo y es fisiológico, mental y socialmente perjudicial; no hay relación entre la gravedad de la lesión y la agonía que se siente (12). Los pacientes lo expresan en términos emocionales, como la depresión, aunque también se asocia a la ansiedad.

Como se puede observar en el Cuadro 1, el dolor crónico es el resultado de mecanismos fisiopatológicos diferentes al dolor agudo, pero están relacionados porque son causados por el dolor agudo. Sin embargo, la diferencia más llamativa es la relación entre lesión, complicación y enfermedad, que casi siempre es evidente en el dolor agudo, pero se desvanece, situación contradictoria al dolor crónico.

Cuadro 1. Diferencias entre el dolor agudo y cónico

Descriptores	Dolor agudo	Dolor crónico
Mecanismo de producción	Lesión súbita y corta	Lesión tisular crónica
Temporalidad	Menor de 6 meses	Mayor de 6 meses
Sedación	Puede ser deseable	Debe evitarse
Duración de la analgesia	Hasta que pase el episodio agudo	Todo el tiempo posible
Administración de fármaco	Pautada	Pautada
Dosis y vía	Estándar y parental	Individualizada y oral
Medicación y coadyuvante	No suele requerir	Necesario
Dependencia y tolerancia	Rara	Frecuente
Componente psicológico	No importante	Determinante
Estado emocional	Ansiedad	Depresión

Fuente: Tomada de López *et al.* (9).

1.2.2 Clasificación fisiopatológica

Según el mecanismo fisiopatológico, el dolor se divide en nociceptivo y neuropático: el dolor nociceptivo es el resultado de una enfermedad física o visceral, mientras que el dolor neuropático es el resultado de un daño en la transmisión de información nociceptiva y de cambios a nivel del sistema nervioso central (SNC) o periférico (13). Los nociceptores, por su parte, son receptores específicamente diseñados para detectar estímulos que pueden causar daño al organismo. Estos estímulos pueden ser de naturaleza mecánica, química o térmica. Estos receptores del dolor pueden detectar cuando la piel, los músculos, los huesos o los tejidos conectivos del cuerpo sufren daños físicos, o cuando se exponen a sustancias químicas tóxicas o a temperaturas extremas (14). De hecho, cuando los estímulos térmicos, mecánicos o químicos alcanzan una intensidad nociva que sugiere una lesión, los nociceptores, que son una subpoblación de fibras nerviosas periféricas que se encuentran en la piel, las articulaciones, las vísceras, los huesos y los músculos, los detectan.

Es importante que los pacientes reciban el tratamiento que mejor se adapte a su tipo de dolor y del mismo modo a sus circunstancias personales. Ante ello, también es una

prioridad asegurar que los pacientes reciban el tratamiento adecuado lo antes posible, pues los resultados de múltiples investigaciones muestran que la calidad de vida, la salud mental y el estado emocional de los pacientes que esperan más de 6 meses se deteriorarán (15). En consecuencia, en la actualidad existen diferentes tratamientos y terapias farmacológicas para el dolor crónico de origen nociceptivo. Sin embargo, la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no es eficaz para tratar el dolor cuyo origen es neuropático, pues el primer escalón corresponde a una mala respuesta a los analgésicos, y se necesitan fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes.

En el mismo contexto, la IASP describe al dolor neuropático como “el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial” (16). En este caso, se debe a un daño estructural en las vías nociceptivas, que afecta a los receptores periféricos, las vías de conducción y/o el cerebro. Estos cambios determinan una de sus principales características: no requiere la estimulación de los nociceptores para que se manifieste el dolor, lo que significa que no se transducen los estímulos nociceptivos (sean los que sean), ni se convierten en impulsos eléctricos (17). Como tal, el dolor neuropático se clasifica como un trastorno neurológico.

La conducción de señales nociceptivas al cerebro es responsable de la percepción del dolor. Los fenómenos biopsicosociales complejos del dolor ocurren en regiones corticales y subcorticales como el tálamo, la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, los ganglios basales y las regiones de la corteza cerebral. Aunque la nocicepción suele preceder a la percepción del dolor, en algunas situaciones clínicas estas interfaces no se superponen. La nocicepción puede ocurrir sin la subsiguiente conciencia del dolor, y el dolor puede estar presente sin un estímulo nocivo subyacente medible. Aun así, comportamientos más complejos también están estrechamente relacionados con las vías del dolor.

Cuadro 2. Características del dolor neuropático y nociceptivo.

Características	Dolor neuropático	Dolor nociceptivo
Causa	Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios mal adaptativos del mismo	Daño a tejido actual o potencial
Descriptor	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
Déficit sensorial	Frecuente: adormecimiento, parestesias	Infrecuente: si está, no tiene distribución metamérica
Déficit motor	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Distonías y espasticidad si hay lesiones del SNC o periféricas	Puede haber debilidad por dolor
Hipersensibilidad	Dolor evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
Carácter	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación es poco común y en general proximal a lesión
Paroxismos	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados a actividad
Signos autonómicos	Cambios de color, temperatura, edema y diaforesis	Poco común

Fuente: Tomada de Velasco (18).

En el dolor neuropático y nociceptivo, las técnicas intervencionistas son una interesante opción de tratamiento, especialmente en pacientes a los que se atribuyen múltiples fármacos y enfermedades. Sin embargo, existe una entidad mixta en la que se combinan las características del dolor nociceptivo y del dolor neuropático. En este caso, el diagnóstico y el tratamiento son difíciles de considerar (12).

Finalmente, para comprender con mayor claridad las características del dolor neuropático y del dolor nociceptivo, en el Cuadro 2 se describen algunas diferencias (causas, descriptor, defectos, hipersensibilidad, otros) y/o aspectos que se deben distinguir o considerar para cada uno, esto dado que el dolor neuropático es causado por inflamación, irritación o compresión del tejido nervioso, y la nocividad por la

respuesta del cuerpo a estímulos dolorosos (músculos o huesos contraídos) no causados por daño a los nervios en sí.

1.2.3 Dolor en base a la intensidad

Medir el dolor físicamente y hacerlo de forma coherente es complicado, puesto que se trata de una experiencia personal subjetiva. Pese a ello, en la actualidad los médicos e investigadores han diseñado y utilizado herramientas de autoevaluación basadas en escalas numéricas o visuales como estándar para evaluar la intensidad del dolor (19). En este punto, se ha informado que la intensidad del dolor es una característica de la patología, aunque para Leyva *et al.* (20) la clasificación involucra dolores leves, moderados e intensos clasificados en función de la valoración inicial. La intensidad del dolor informado por el paciente se mide comúnmente usando una escala de calificación, siendo las más comunes las del Cuadro 3.

Cuadro 3. Escalas más comúnmente utilizadas para la evaluación del dolor.

Tipo escala	Característica	Interpretación
Escala numérica (EN)	Escala numerada del 1-10. Donde 0 es ausencia y 10 mayor intensidad: el paciente selecciona el valor que mejor evalúa la intensidad del síntoma.	0 = sin dolor 10 = máximo dolor
Escala categórica (EC)	Se utiliza, si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con otras escalas: se expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y una equivalente numérico	0 (nada) 4 (poco) 6 (bastante) 10 (mucho)
Escala visual analógica de intensidad	Consiste en una línea horizontal de 10 cm: en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable	0 = nada 10 = insoportable
Escala visual analógica de mejora	Consiste en una línea donde el extremo izquierdo refleja la no mejora y el derecho la mejora total	0 = no mejora 10 = mejora

Fuente: Tomada de Vicente-Herrero *et al.* (21).

Aunque en la literatura se pueden encontrar varias técnicas para medir el dolor [por Ej.: escala de calificación numérica (NRS), Escala de dolor de rostros (FPS) o la Herramienta de comportamiento de rostros, piernas, actividad, llanto y consolabilidad FLACC)], la Escala Visual Analógica (EVA) es la más usada para la medición subjetiva del dolor (12). Esta escala facilita la medición de la intensidad del dolor con la máxima repetibilidad entre observadores; y se sustenta en una línea horizontal de 10 cm, siendo los dos extremos de la línea las manifestaciones extremas de los síntomas. El lado izquierdo determina que la intensidad de dolor es menor y el lado derecho determina que la intensidad de dolor es mayor. Se debe pedir al paciente que marque el punto de intensidad en línea recta, utilizando una regla milimétrica expresada en centímetros o milímetros; donde leve será menor que 4 sobre 10, moderado mayor o igual a 4 y hasta 6 sobre 10, e intenso mayor o igual que 7 sobre 10 (22), como lo indica la Ilustración 1.

Ilustración 1. Escala Visual Analógica.



Fuente: Tomada de Elsevier (23).

1.3 Bases fisiopatológicas y neuroanatómicas del dolor

La experiencia del dolor es una forma de conciencia que se produce a través de entradas neuronales, físicas y psicológicas integradas. Por lo general, se origina con el

proceso del estímulo nocivo desagradable de la periferia que transmite a través de la médula espinal y a varias áreas del SNC la sensación fisiológica de dolor, la memoria, la respuesta emocional negativa asociada y finalmente la sensación de dolor. Es decir, durante la transmisión del dolor, existe una relación bidireccional entre las fibras nerviosas que transfieren información. Cuando la señal se registra desde el sistema nervioso periférico (SNP) y llega al SNC, el proceso se vehiculiza a través de las fibras de dolor aferentes, y cuando el estímulo tiene lugar en la dirección opuesta, se conduce por las fibras eferentes (22, 24). Las fibras aferentes primarias suelen transmitir información desde más de un receptor del dolor secundario a la ramificación de las fibras aferentes. Una sola aferente primaria y todos sus receptores asociados han sido etiquetados como una unidad sensorial, y el área en la que recopila información se conoce como campo receptivo (25). Cuanto mayor sea el campo receptivo y mayor sea la superposición entre los campos adyacentes, más difícil será para el sistema sensorial localizar con precisión el punto de dolor en el cuerpo.

El aferente de primer orden (primario) es una neurona pseudounipolar, donde un solo proceso se divide en un axón periférico y uno central. Los cuerpos celulares de estos aferentes se localizan en el SNP en la raíz posterior o en los ganglios de la raíz craneal. El axón periférico llega a la piel, músculo, tendón o articulación, donde se ramifica en fibras terminales. Cada fibra terminal termina o forma lo que se denomina un receptor somatosensorial. El axón central alcanza al SNC (26).

Las fibras somatosensoriales periféricas se pueden dividir en tres grandes grupos. Las primeras entre ellas son las fibras A- α , A- β o A- γ , que son grandes fibras mielínicas de conducción rápida (27), y están involucradas en el tacto y la propiocepción, pero no en la percepción nociva. El segundo tipo es la fibra A- δ que puede ser pequeña y de conducción lenta. Algunas de estas fibras A- δ están particularmente involucradas con la sensación de dolor. Se componen de dos tipos. Algunas tienen un umbral alto, respondiendo solo a la estimulación mecánica intensa, mientras que otras responden también al calor, a temperaturas tanto nocivas como no nocivas. El tercer tipo es la fibra C. Las fibras C son pequeñas fibras amielínicas de conducción muy lenta, la mayoría de las cuales están implicadas en la percepción del dolor. Son polimodales y

responden a todo tipo de estímulos nocivos irritantes, mecánicos, térmicos y químicos. Con mayor frecuencia se postula que están involucradas en la sensación de dolor ardiente.

Por otro lado, existen diversos subtipos de receptores implicados en este proceso que están activados por numerosos mensajeros moleculares intracelulares y extracelulares. Por mencionar algunos, los nociceptores transmiten información a través del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, cuando son activados por su estímulo particular requerido. Los mediadores inflamatorios también se secretan en el sitio de la lesión para ejercer una mayor activación de los nociceptores mediante la secreción de sustancias químicas como neurotransmisores (como serotonina), lípidos (como prostaglandinas), péptidos (como bradicinina) y neurotrofinas (como el factor de crecimiento nervioso) (27). La presencia de estas moléculas excita a los nociceptores o reduce su umbral de activación, lo que da como resultado la transmisión de señales aferentes a la asta dorsal de la médula espinal. También están implicados en el inicio de la inflamación neurogénica, que es el proceso por el cual los nociceptores activos liberan neurotransmisores (como la sustancia P) desde la terminal periférica. Esto, a su vez, provoca vasodilatación, lo que da como resultado la fuga de proteínas y líquidos hacia el espacio extracelular cerca del extremo terminal del nociceptor. En este proceso también se estimulan las células inmunitarias, que contribuyen aún más a la reacción del sitio inflamatorio. Debido a estos cambios neuroquímicos, las fibras A- δ y C finalmente se activan. Estos nociceptores responden cuando hay un estímulo que provoca daño tisular. De manera similar, el factor de crecimiento nervioso se libera por el daño o la inflamación del tejido, uniéndose a los locus de la quinasa A del receptor de tropomiosina (TrkA) en las superficies de los nociceptores, activándolos. La histamina también se libera cuando el daño tisular estimula a los mastocitos para que la liberen, lo que posteriormente excita los nociceptores y causa dolor.

El siguiente paso en el procesamiento de las señales de dolor, de acuerdo con Khalid *et al.* (28), ocurre en la médula espinal, donde la sustancia gris se configura en un patrón de laminación, donde cada lámina presenta una citoarquitectura diferente. Rexed (29, 30) propuso una clasificación basada en las 10 láminas o capas que se

relacionaban con una función diferente. Las láminas I-IV estarían relacionadas con la sensación exteroceptiva y comprenden el asta dorsal de la médula espinal. Éstas son las principales capas que procesan el dolor. Las células de la lámina I de Rexed responden, principalmente, a estímulos nocivos y térmicos, y estos axones se unen al tracto espinotalámico contralateral. La lámina I corresponde al núcleo posteromarginalis. La lámina II de Rexed corresponde a la sustancia gelatinosa y responde a estímulos nocivos. Los axones de esta capa reciben información de las células ganglionares de la raíz dorsal sensorial y de las fibras del fascículo dorsolateral descendente. Luego envían axones a las láminas III y IV de Rexed (este tracto se denomina fascículo propio). La lámina II presenta altas concentraciones de sustancia P y receptores de opiáceos y es importante en la modulación de la entrada sensorial. Por lo tanto, esta capa ayuda a determinar qué patrón de sensaciones se interpretaría como doloroso. Las láminas V y VI están principalmente involucradas en la propiocepción. Las neuronas de la lámina V de Rexed reciben información de las fibras A- β , A- δ y C, que transportan información nociceptiva de órganos viscerales. Muchas células de esta capa se proyectan hacia el tronco encefálico y el tálamo a través de los tractos espinotalámicos contralateral e ipsilateral (31). La lámina VII actúa como un relevo entre el huso muscular y el mesencéfalo y el cerebelo, y puede considerarse una zona intermedia. Además, todas las neuronas motoras viscerales están ubicadas en la lámina VII y contactan neuronas en los ganglios autónomos. Las láminas VIII-IX abarcan el asta ventral de la médula espinal y contienen neuronas motoras α , β y γ , cuyos axones inervan principalmente músculo estriado o esquelético. La lámina X rodea el canal central y contiene neuroglia (32).

En última instancia, existen tractos ascendentes que transmiten información sensorial desde la periferia al SNC. Las fibras que transportan información sobre discriminación de dos puntos, información táctil, presión, vibración y propiocepción, ascienden a través de la columna dorsal de la médula espinal, y forman los fascículos grácil y cuneiforme. Las fibras que transportan información sobre el dolor, la temperatura y el tacto crudo desde las estructuras somáticas y viscerales ascienden a través del tracto espinotalámico lateral. El tracto espinotalámico anterior lleva más información sobre el dolor, la temperatura y el tacto de forma ascendente al tronco del encéfalo y al

diencéfalo (corteza cerebral), produciendo así la sensación/percepción del dolor (32). En otras palabras, la activación de los nociceptores se transduce a lo largo de los axones de los nervios periféricos que terminan en el asta dorsal de la columna. Allí, la información viaja por la médula espinal y a través del tracto espinotalámico hasta el tálamo. El tálamo actúa como retransmisor de información sensorial a la corteza cerebral. Desde esta estación, la información nociceptiva se transmite a varias áreas corticales y subcorticales. En particular, la ínsula y la corteza cingulada anterior se activan continuamente cuando los nociceptores son estimulados por estímulos nocivos, y la activación de estas regiones cerebrales se asocia con la experiencia subjetiva del dolor (33). A su vez, estas estructuras (el talamocorticales y corticolímbicas, conocidas como el “neuromatriz” del dolor) procesan los impulsos nerviosos somatosensoriales de entrada y salida que influyen en la nocicepción y la percepción del dolor.

1.3.1 Nociceptores del sistema nervioso periférico

Existen neuronas sensoriales especiales denominadas nociceptores que se encuentran tanto en la piel como en otros tejidos del cuerpo humano. La función de estas neuronas es convertir estímulos específicos en potenciales de acción, que luego se transmiten al sistema nervioso (periférico, central y autónomo) cuyas zonas son las más centrales, siendo este el caso del cerebro. En general, se han reportado cuatro tipos de nociceptores: En primer lugar, se encuentran los nociceptores térmicos o de calor, los cuales son sensibles a las temperaturas altas o bajas [$>40-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 15\text{ }^{\circ}\text{C}$] (12). En segundo, se encuentran los mecánicos, que responden rápidamente y suelen desencadenar un reflejo de protección tras una fuerte presión ejercida sobre la piel a través de cortes y golpes. Tercero, se suman los multimodales, los cuales son estimulados por una fuerte presión, calor o frío y estímulos químicos (34). Finalmente, están los nociceptores silenciosos, los cuales permanecen subrepticios, pero se vuelven más sensibles a la estimulación cuando hay un proceso inflamatorio a su alrededor (35, 36).

Los nociceptores pueden diferenciar entre estímulos inofensivos y nocivos, codificando la intensidad del estímulo hasta un rango de intensidad nociva, y no responden, o en caso contrario responden irregularmente, a estímulos de baja intensidad. Además, es necesario tomar en cuenta que todos los tejidos tienen una intensidad de daño diferente, independientemente de la inervación, aunque el valor absoluto del daño no es constante (37). A continuación, se describen otras características de los principales nociceptores:

1.3.1.1 Nociceptores cutáneos

Debido a su accesibilidad, son los que más se han estudiado hasta la actualidad. Sus características comunes están direccionadas: a) al umbral de estimulación cutánea muy alto, es decir, sólo se activan cuando éstas son muy fuertes, b) a la capacidad de codificar estímulos de alta intensidad y c) a la falta de reacción directa en ausencia de estímulos perjudiciales (38).

Las fibras aferentes de los nociceptores cutáneos se dividen en dos tipos diferentes según su velocidad de conducción: nociceptores A- δ y los nociceptores C. En el primer caso, son aquellos extremos sensoriales de las fibras de pequeño diámetro, con una velocidad de conducción entre 5 y 30 m/s, donde casi todas sus reacciones son de naturaleza mecánica (35). En consecuencia, una prolongación de estas células se extiende hacia la epidermis desde las capas superficiales de la dermis y los mecanorreceptores de bajo umbral responden a los estímulos mecánicos mediante una activación basada en el tacto, aunque sus umbrales de respuesta son bastante altos. Como ejemplos se puede mencionar el recibir punzadas de un objeto cuyo extremo sea fino o simplemente pellizcos en la piel.

Por otro lado, los nociceptores C son las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes con una velocidad de conducción inferior a 1,5 m/s consideradas mielinizadas. Los receptores cutáneos son simples terminaciones libres que pueden reaccionar debido a estímulos mecánicos, térmicos o químicos (39). Se debe tomar en cuenta que los tejidos dañados liberan diversas sustancias para activar estos receptores, como la

bradiquinina, histamina, acetilcolina o iones de potasio. Suma decir que los nociceptores multimodales se clasifican en función de su capacidad para responder a diversos estímulos nocivos. Además, hay otro tipo de nociceptores, llamados silentes, que una vez activados responden a muchos factores, entre ellos el calor.

1.3.1.2 Nociceptores musculares y articulares

Los nociceptores de los músculos son aquellas terminaciones de las fibras A- δ de las células del grupo III y del grupo IV en terminaciones de la categoría de fibras C; en ambos casos a nivel muscular. Las fibras musculares pertenecientes al tercer grupo responden a los iones de potasio, la bradiquinina y la serotonina, y las contracciones musculares son sostenidas, mientras que las fibras musculares del cuarto grupo responden al calor, la presión y la isquemia muscular. Las células nociceptoras rodean las articulaciones según la estructura anatómica, y son estimuladas por el daño tisular o la inflamación. En cualquiera de los casos, son sensibles al dolor y a la inflamación, que puede ser causada por un movimiento articular perjudicial (40).

1.3.1.3 Nociceptores viscerales

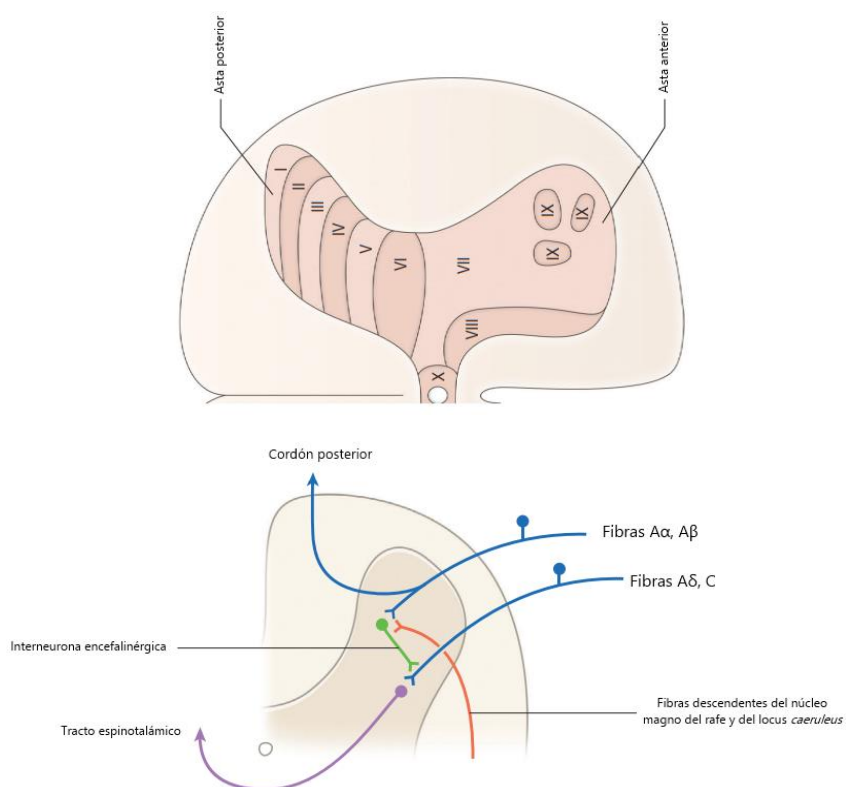
Estos nociceptores se encuentran en el corazón, los pulmones, las vías respiratorias, los testículos, el sistema biliar, los uréteres y el útero, aunque se sabe poco de ellos, debido a la dificultad de su investigación (38). Sin embargo, se conoce que los nociceptores viscerales responden a estímulos que pueden causar dolor visceral, pero sólo a intensidades perjudiciales. No obstante, su respuesta sólo tiene lugar a una intensidad del estímulo por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales inespecíficos son sensibles tanto a los estímulos nocivos como a los inofensivos (37).

1.3.2 Nociceptores del sistema nervoso central

Los nociceptores periféricos están conectados a las fibras aferentes primarias en el ganglio espinal, y la rama centripeta pasa por la raíz dorsal hasta la médula espinal y

termina en la sustancia gris del asta posterior. En consecuencia, las primeras neuronas de los conductos del dolor se encuentran en la periferia y los ganglios espinales, y el asta posterior de la médula espinal contiene su extremo proximal (41). La tecnología de etiquetado intracelular ha podido identificar el extremo proximal de las fibras sensoriales aferentes en el cuerno posterior de la médula y generar un mapa anatómico de su distribución en la médula, lo que indica que esta distribución está fuertemente influenciada por las características de los receptores sensoriales pertinentes. El esquema laminar de Rexed puede utilizarse para inferir la localización anatómica de las neuronas y los extremos de las fibras aferentes en la médula espinal, como se puede apreciar en la Ilustración 2. Aquí, la sustancia gris se divide en diez estratos, donde los seis primeros componen el asta posterior de la médula espinal, aunque también la capa X puede considerarse eficaz.

Ilustración 2. Láminas de Rexed.



Fuente: Tomada de Crossman *et al.* (26).

Las neuronas aferentes de calibre considerablemente grande denominadas A- β , acopladas a los mecanorreceptores superficiales de bajo umbral, finalizan en las capas III, IV y V, y en la parte dorsal de la VI. Por otro lado, las neuronas de calibre más pequeño, llamadas A- δ , pertinentes a los mecanorreceptores del folículo piloso concluyen en la capa III y II, en esta última al acceder en su zona ventral. Es así como las neuronas nociceptivas participan en la transmisión de las señales de dolor. Asimismo, las neuronas nociceptivas cutáneas categorizadas como A- δ terminan principalmente en la capa I y tienen ramificaciones conectadas a la capa V (41).

Las neuronas receptoras de categoría C se extienden principalmente a la capa II, aunque también llegan hasta las capas I y III. En cuanto a los nociceptores musculares y articulares, se localizan en las capas I, V y VI, a diferencia de los nociceptores viscerales los cuales se sitúan en las capas I, V y X (42, 43).

En resumen, según el tipo de nociceptor (piel, órganos internos o articulaciones musculares), la localización y el tipo de fibra, ya sea A- δ o C, así se transmite el estímulo para determinar la distribución anatómica del extremo proximal de la primera neurona y posterior transferencia de la sensación o dolor.

1.3.3 Sistema opioide endógeno

Los opioides endógenos forman parte de un amplio y complejo sistema de neuronas en el SNC y SNP que ejercen un efecto analgésico sobre los estímulos dolorosos entrantes en el asta dorsal de la médula espinal. Mientras algunos circuitos del SNC, como los noradrenérgicos y serotoninérgicos, disponen de cuerpos celulares en núcleos definidos que se encuentran en el tronco encefálico y ejercen una amplia influencia a través de axones que se proyectan a múltiples áreas del cerebro y la médula espinal, los opioides endógenos, sin embargo, son producidos por neuronas dispersas por todo el sistema nervioso. Algunas de estas neuronas se proyectan a distancia y otras tienen una influencia más local.

El sistema opioide endógeno desempeña un papel importante en la analgesia, pero también está involucrado críticamente en la regulación autónoma, las respuestas inmunológicas, la función gastrointestinal, el aprendizaje, la memoria y muchas otras funciones. El sistema opioide endógeno está integrado por 3 familias de péptidos opioides, β -endorfina, encefalinas y dinorfinas, y 3 familias de receptores, μ (MOR), δ (λ , DOR) y κ (KOR) (44). Los opioides endógenos actúan como neurotransmisores y neuromoduladores sobre los principales de receptores (45) encargados de producir analgesia, así como efectos adversos no deseados.

Como ocurre con cualquier ligando, ya sea exógeno o endógeno, los opioides ejercen su influencia actuando sobre los receptores opioides. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides, μ , δ y κ , utilizando métodos farmacológicos y han sido clonados (46). Los tres receptores pertenecen a la familia de los receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G con 7 dominios de transmembrana. Todos ellos modulan el dolor al inhibir los canales de calcio dependientes de voltaje y/o los canales de apertura de potasio, que dan como resultado la inhibición de la excitabilidad neuronal (47). Este efecto inhibitor constituye la base de la acción analgésica de estos receptores cuando se unen a ellos los péptidos opioides endógenos o los agentes opiáceos.

Los péptidos opioides endógenos son neurotransmisores que poseen una actividad semejante a la de los analgésicos opiáceos, como la morfina (44). Décadas de avances en la investigación han establecido un papel central para el sistema opioide endógeno en la regulación del procesamiento de las recompensas, el estado de ánimo, la motivación, el aprendizaje y la memoria, la función gastrointestinal y el alivio del dolor (48). El sistema opioide endógeno está presente ubicuamente en todo el SNC y SNP. Estudios significativos han examinado las asociaciones entre el sistema opioide endógeno y la administración de agentes opiáceos exógenos, y han confirmado que los opioides endógenos no contribuyen a los efectos adversos asociados con el uso de los opiáceos exógenos o la hiperalgesia inducida por ellos (49).

El conocimiento actual de los efectos de los opiáceos y opioides en el tratamiento del dolor va más allá de la escasez de evidencias sobre beneficios a largo plazo en relación con los riesgos. Los modelos de riesgo-beneficio para los tratamientos con opioides y opiáceos, así como de otros agentes analgésicos, se beneficiarían de una comprensión racional de la analgesia, basada en los mecanismos neurobiológicos y neuroquímicos del dolor. Cabe señalar que este sistema también se relaciona estrechamente con los sistemas biológicos involucrados en la regulación del estrés y el estado de ánimo, así como con los sistemas endocannabinoides, y los mediados por la serotonina, oxitocina, vasopresina, dopamina y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (50).

La mayoría de los opioides, así como los opiáceos, son solo moderadamente selectivos para cualquier receptor opioide y la actividad farmacológica entre los receptores es similar. Por lo tanto, mientras que los receptores μ median principalmente las acciones de la morfina, la morfina también puede unirse a otros receptores opioides, especialmente a los receptores κ . Esta unión inespecífica parecería ser un proceso positivo, ya que todos los receptores opioides median la analgesia de alguna manera. Sin embargo, los profesionales sanitarios son muy conscientes de la necesidad de equilibrar el alivio del dolor con los efectos adversos consecuentes al uso de los opiáceos.

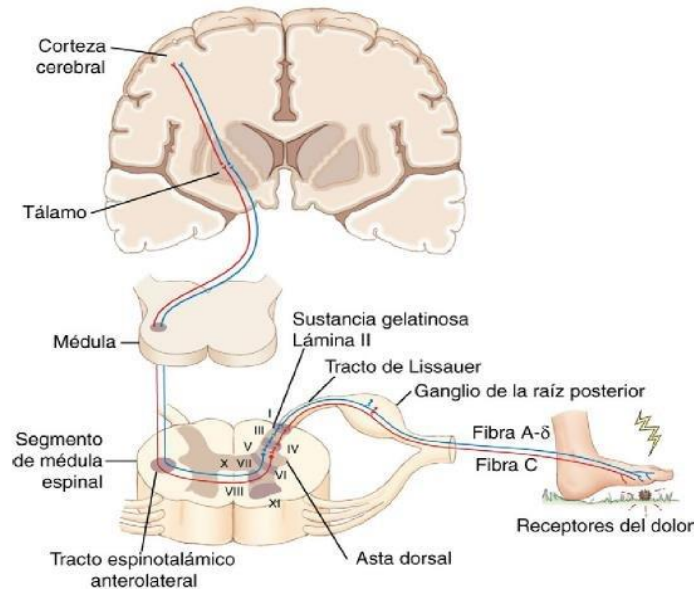
La consideración de la acción inespecífica de los opiáceos y las diferencias en la acción sobre los receptores opioides puede explicar cómo y por qué los opiáceos ejercer su acción clínica. Por ejemplo, tanto los receptores μ como δ median la analgesia. Sin embargo, los fármacos experimentales que se unen sólo a los receptores δ carecen de ciertos efectos adversos, como depresión respiratoria y estreñimiento, que caracterizan a los fármacos opiáceos actualmente en uso. Por lo tanto, el desarrollo y uso de agentes farmacológicos que sean específicos para los receptores δ permitirían el alivio del dolor con menos efectos adversos, una ventaja definitiva para las aplicaciones clínicas. Por otro lado, algunos estudios postulan que los opiáceos también podrían, en determinadas circunstancias, aumentar el dolor. En estos casos podría estar involucrada la sustancia P. Como se mencionó anteriormente, la sustancia P es uno de los neurotransmisores liberados por los aferentes primarios en el asta dorsal de la

médula espinal para propagar el estímulo nociceptivo. Los receptores μ promueven e inhiben la liberación de sustancia P en el asta dorsal, dependiendo de la ubicación de los receptores activados (51). Como los receptores opioides funcionan básicamente de la misma manera para inhibir la actividad neural, estos efectos contradictorios indican que ocurren múltiples mecanismos en el asta dorsal, ya sea a través de la inhibición directa de las neuronas que transmiten el dolor, la desinhibición de las neuronas que inhiben el dolor, la interacción entre diferentes subtipos de receptores, o todo lo anterior. Aun así, son precisos más estudios para definir completamente la existencia, ubicación y función de los subtipos de receptores propuestos, los que tendrá relevantes implicaciones clínicas y puede conducir al desarrollo de fármacos específicos que mejoran la calidad de la analgesia, limitando la aparición de efectos adversos.

1.4 Mecanismo de transmisión del dolor

A través de los dos tipos de neuronas aferentes del dolor primario, C y A- δ , mencionadas en los anteriores apartados, la información se transmite desde la periferia a la médula espinal, al tálamo y, finalmente, a la corteza cerebral. Los nociceptores periféricos liberan neurotransmisores en el proceso de transmisión de las señales de dolor, como el glutamato y la sustancia P; esta última se une a los receptores duales de proteínas G, mientras el glutamato interactúa con los receptores de aminoácidos excitatorios, N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA, convirtiéndose, así, en un neurotransmisor clave en la transmisión del dolor (52). Como se muestra en la Ilustración 3, las fibras neuronales de primer orden del asta dorsal de la médula espinal forman sinapsis con el haz de Lissauer, que atraviesa la sustancia gris del asta dorsal de la médula espinal.

Ilustración 3. Trasmisión de impulsos del dolor



Fuente: Adaptada de Ball *et al.* (53).

Las señales del tracto espinotalámico ascienden desde la médula espinal hasta el córtex a través de esta vía, que se divide además en neomielotalámico y paleoespinotalámico. El primero transmite señales de dolor rápido; sin embargo, distingue y obvia aquellos por localización, intensidad y duración (54). Mientras tanto, la vía paleoespinotalámica transmite el dolor crónico y lento, que puede ir acompañado de la sensación de emociones desagradables. Además, entre los neurotransmisores de esta vía, la sustancia P es la más significativa. Así, el tálamo comienza con el proceso de deducción de las señales nocivas, que luego lleva a cabo la corteza cerebral (Figura 3). Finalmente, es importante considerar que la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (MRI) captan ciertos cambios en el flujo sanguíneo relacionados con la actividad metabólica en el tálamo (13).

1.4.1 Base fisiológica de la modulación del dolor

Ante los estímulos nociceptivos, el sistema neurálgico responde inhibiendo selectivamente las señales nociceptivas recibidas en el asta dorsal de la médula espinal, alterando las señales divulgadas a los centros transcendentales del cerebro. Por otra

parte, en la capa superficial de la médula espinal y en los tractos nerviosos descendentes existen interneuronas que regulan las señales de dolor del sistema endógeno.

El bloqueo indirecto de los canales de calcio y la apertura de los canales de potasio pueden considerarse como el mecanismo por el cual los opioides endógenos o exógenos actúan sobre los terminales presinápticos de los nociceptores sensoriales principales. El bloqueo del calcio provoca una hiperpolarización y reduce la liberación de neurotransmisores del dolor, logrando así la analgesia. El sistema nervioso descendente, activado por las betaendorfinas, las encefalinas y las dinorfinas, libera neurotransmisores, reduciendo el dolor incluso en circunstancias que promuevan al estrés (55).

1.4.1.1 Sistema modulador descendente

Las endorfinas activan el sistema descendente a través de receptores concretos, estando estos principalmente situados en la sustancia gris alrededor del acueducto del cerebro medio. La estructura del retículo medular y el locus *coeruleus* permiten a estas neuronas enviar su información al cerebro para producir serotonina y noradrenalina. A continuación, estas fibras se extienden hacia el cordón dorsolateral del asta dorsal, donde se presenta la médula espinal para, seguidamente, conectarse con las neuronas aferentes primarias (56).

Las neuronas moduladoras descendentes del asta dorsal de la médula espinal son las encargadas de liberar neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina (denominados también como inhibidores o antidepresivos naturales del cuerpo) en esta parte del sistema nervioso. Por consiguiente, estos neurotransmisores que ha producido el cuerpo humano son liberados por las interneuronas del asta dorsal para la supresión del dolor localizadas frente a las señales aferentes nociceptivas (57). Cabe aclarar que cuando se suministran opioides al sistema nervioso, se activan las células secundarias transmisoras del dolor, en los receptores opioides del extremo de la fibra

C y, por último, en la periferia, con el fin de inhibir los mediadores celulares que liberan la inflamación (13).

1.5 Dolor crónico: Epidemiología

En alguna etapa de su vida, las personas suelen enfrentarse a procesos dolorosos cuya intensidad es agobiante. Se trata de un problema que repercute en contextos sociales, económicos o simplemente sanitarios de primer orden. Por lo tanto, un enfoque integral del dolor, que incluya la investigación, la formación y la sensibilización sobre todos los aspectos del dolor, se vuelve más importante, debido a la necesidad para satisfacer las insuficiencias sanitarias de la población (12).

El dolor crónico a menudo surge de una serie o combinación de múltiples eventos. Incluso cuando hay un evento desencadenante solitario en la génesis de la enfermedad (por ejemplo, una lesión), persisten una serie de factores que afectan a la duración, la intensidad y los efectos (físicos, psicológicos, sociales y emocionales) de ésta. Por ejemplo, aproximadamente el 17% de los pacientes que acuden a los centros de Atención Primaria en Estados Unidos sufren de dolor crónico, y el 5% de aquellos pacientes que contactan por primera vez a un médico del Seguro Social sufren de igual manera dolor severo (58). Sin embargo, en este último, en el caso del cáncer, se propone que la población del país debe ser estudiada bajo una juiciosa inspección metodológica, donde se incluya a qué dolor pertenece el grado, su diagnóstico oncológico, los estadios clínicos, así como el tratamiento del cáncer, el tratamiento con analgésicos farmacológicos y no farmacológicos y el tratamiento con medicamentos adyuvantes (59).

En España, las mujeres entre edades de 55 y 70 años padecen principalmente dolor lumbar crónico causado por procesos degenerativos o inflamatorios. Según las investigaciones, el grado de dolor afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes. Además, se ha considerado que las mujeres mayores de 70 años son las que presentan una mayor intensidad de dolor en el caso de la artrosis, la osteoporosis y la artritis (60).

En este mismo contexto, en Chile, el dolor crónico de los pacientes se produce todos los días y suele durar mucho tiempo, por lo que es esencialmente un dolor osteomuscular; la lumbalgia y la artrosis son las dos causas más comunes. Como consecuencia, los habitantes de este país sudamericano se han visto gravemente afectados, pues su calidad de vida cambia y la tasa de absentismo se eleva considerablemente, especialmente entre las personas que son capaces de ejercer un cargo laboral muy eficaz (61).

Finalmente, es una realidad que el dolor crónico no se puede curar, pero hay muchas soluciones que pueden ayudar a los pacientes a sentirse mejor, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), paracetamol, agentes inhibidores COX-2, antidepresivos, fármacos anticonvulsivantes y opioides (62). Aunque, si bien pueden ingerirse de forma individual o combinada, es necesario mantener un estricto control con un especialista, con el objetivo de minimizar los riesgos asociados a la automedicación o por no seguir los protocolos sanitarios adecuados.

1.5.1 Fisiopatología del dolor crónico

Se cree que el mecanismo de desarrollo del dolor crónico es producido por procesos fisiológicos que son más duraderos que el estímulo del dolor. La sensibilización central ocurre cuando el SNC amplifica la transferencia sináptica desde el extremo del nociceptor a las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal, en las que ocurren varios mecanismos complejos (63).

Los estímulos nocivos repetitivos, como los generadores de dolor que involucran lumbalgia, pueden hacer que las fibras C periféricas sensibles liberen glutamato, sustancia P y péptidos relacionados con el gen de la calcitonina. Éstos actúan sobre los receptores postsinápticos NMDA y provocan la eliminación de iones de magnesio en los canales de NMDA, prolongando así la duración de la apertura del canal iónico. Este proceso se denomina sensibilización periférica.

En la regulación al alza del umbral de activación de los nociceptores y los canales de sodio dependientes de voltaje, la sensibilización periférica conduce a un aumento en la activación de los potenciales de acción y la liberación de transmisores en el asta dorsal de la médula espinal, donde se procesa la información somatosensorial. Las neuronas del asta dorsal responden a la entrada ascendente con mayor excitabilidad, proceso denominado sensibilización central (64). Esta duración prolongada se traduce en un aumento de los potenciales de acción. Por lo tanto, cuando la amplitud o fuerza del estímulo entrante permanece constante, el asta dorsal de la médula espinal envía estímulos de mayor frecuencia a través de la vía ascendente (65).

Por otro lado, además de la sensibilización central, estas actividades también pueden conducir a la sensibilización periférica, que a su vez conduce a un aumento en la actividad de los ganglios de la raíz dorsal, donde los potenciales de acción repetitivos provocan una disminución del umbral de disparo y descargas ectópicas. Las células gliales y de Schwann en los ganglios de la raíz dorsal también se activan y liberan mediadores proinflamatorios, como eicosanoides, prostaglandinas y una gran cantidad de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento e interleucinas. Los cambios en la excitabilidad de los canales iónicos de sodio, potasio y calcio en los ganglios de la raíz dorsal también pueden iniciar una actividad espontánea y, por ende, una liberación del dolor (66).

Sin embargo, otro mecanismo de sensibilización y mejora patológica del dolor agudo a crónico está mediado por el reflejo de la raíz dorsal. Se cree que si la raíz dorsal transmite un estímulo lo suficientemente fuerte, los extremos de las fibras pueden despolarizarse y el potencial de acción puede transmitirse a la periferia, originando la liberación de neurotransmisores en los tejidos periféricos que provocan inflamación e hiperalgesia neurogénica y que el ciclo persista (67).

1.5.2 Factores de riesgo y prevalencia del dolor crónico

La prevalencia es la proporción de personas que corren el riesgo de verse afectadas por la enfermedad. Con base en las definiciones de casos y los métodos de verificación (incluido el tiempo, la ubicación y la población), las estimaciones en la población de la prevalencia del dolor crónico varían ampliamente. La investigación sugiere que el dolor crónico afecta a 3 de cada 10 personas en América Latina de acuerdo con la OMS (68). Sin embargo, entre las personas con dolor crónico en Ecuador, se ha encontrado que 5.100.000 personas en la población total sufren dolor crónico (69), lo que demuestra lo preocupante y complicado que puede volverse este tipo de situaciones para los pacientes y para el sistema de Salud Pública.

Por otro lado, el dolor crónico tiene una variedad de factores físicos, psicológicos y sociales relacionados entre sí (Cuadro 4), que se clasifican en “cambiables” e “inmutables”, donde el enfoque epidemiológico biomédico-céntrico no siempre toma en cuenta las complejas interacciones entre cada elemento (factor de riesgo). De hecho, la interpretación del individuo de estos eventos y su impacto en su vida y salud están en constante evolución y afectarán su vida cotidiana. Además, identificar y gestionar los elementos que pueden cambiar los factores de riesgo puede prevenir el dolor crónico o reducir su duración y gravedad (70). Aún es importante discutir los factores que no son adecuados para la intervención médica en el contexto clínico, puesto que, muchos están relacionados con la predicción, evaluación, manejo y pronóstico de la patología, mientras que otros son importantes para tratar de determinar nuevos objetivos para las intervenciones terapéuticas (71).

Cuadro 4. Factores asociados con el surgimiento del dolor crónico.

Factores	Descriptor
Demográfico	La edad o el género
	El origen étnico y cultural
	Antecedentes socioeconómicos
	Situación laboral y factores ocupacionales
Estilo de vida y comportamiento	Tabaco y alcohol
	Actividad física y nutrición
	Sol y vitamina D
	Dolor y Salud Mental
Clínico	Multimorbilidad y mortalidad
	Intervenciones quirúrgicas y médicas
	Peso
	Trastornos del sueño y genética
Otro	Actitudes y creencias sobre el dolor
	Historial de lesiones violentas o abuso

Fuente: Tomada de Mills *et al.* (70).

1.5.3 Estrategia terapéutica del dolor crónico

Según la literatura científica, no se conoce ninguna cura específica para la mayoría de las enfermedades que cursan con dolor crónico. Por el contrario, es necesario seguir un proceso de tratamiento que tiene como objetivo reducir tales molestias y mejorar la calidad de vida del paciente. El manejo del dolor crónico suele requerir un plan de tratamiento multifacético que aborda tanto el dolor como las condiciones en el estilo de vida del afectado. La autogestión activa es clave, así como la aportación médica específica y el apoyo social. Además, aunque la reducción del dolor suele ser gradual a lo largo de varios meses, en algunos casos el paciente puede mejorar rápidamente. Existen mecanismos biomédicos como estrategia terapéutica; éstos pueden incluir medicación, cirugía de bloqueo nervioso y otros procedimientos invasivos. También se pueden considerar procedimientos médicos más complejos, como los estimuladores de la médula espinal y del nervio periférico y los sistemas implantables de

administración de fármacos intratecales. Aunque hay pocas pruebas que apoyen las intervenciones médicas en el dolor crónico, y siendo en algunos casos un beneficio limitado, a continuación se mencionan algunos tratamientos dentro de esta categoría (72).

Se ha demostrado que la glicina suministrada de forma exógena o extracelular elevada de forma endógena mediante el bloqueo de GlyT1 proporciona un alivio necesario al dolor en las afecciones neuropáticas e inflamatorias. Los inhibidores de la GlyT1, al parecer, han sido capaces de inducir las acciones excitatorias tanto supraespinales como espinales de la glicina en condiciones de dolor crónico. Esto podría sugerir que se trata de un enfoque terapéutico innovador para los pacientes que sufren este tipo de dolor (73).

Otro estudio, como el realizado por Zhou *et al.* (74), evidenció que la minociclina tiene una fuerte acción analgésica en modelos de dolor crónico. Algunos dolores que han sido evidenciados son el visceral, la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, el dolor neuropático ocasionado por diabetes y lesiones periféricas y medulares.

Se ha propuesto también un tratamiento psicológico, pues la terapia cognitivo-conductual (TCC), que se centra en los patrones de pensamiento y comportamiento, es una ayuda sumamente importante en el dolor crónico, debido a que hace hincapié en la fijación de objetivos y la planificación. Se toma en cuenta un análisis del dolor y su relación con la fisiología para fomentar cambios en el estilo de vida que mejoren los patrones de sueño y que la persona aprenda a afrontar el dolor y otros factores de estrés. Todo ello realizado a través de diversos métodos, como la relajación y actividades controladas (75). Por ejemplo, la fisioterapia activa y pasiva son una estrategia terapéutica clave ante el dolor crónico. Este tipo de terapia promueve estrategias de autogestión activa que aumenten la capacidad de la persona para trabajar y ejercer activamente, realizar tareas domésticas y disfrutar mayormente de su vida. Sin embargo, se siguen proponiendo más estrategias en base a este enfoque para mejorar esta enfermedad.

Finalmente, las investigaciones para tratar el dolor crónico siguen avanzando progresivamente y en la literatura se pueden encontrar otras estrategias, por citar algunas, se incluye: 1) la inhibición del ciclo celular (vía PI3K/Akt/mTOR) (76, 77), la terapia génica (78), el enfoque ómico asociados a las variantes genéticas del estudio de asociación del genoma completo (GWAS) (79, 80) y algunos fármacos como la minociclina (74). Aun así, todavía hay escasez de estudios que permitan tratamientos para esta patología. No obstante, muestra cuán importantes son los enfoques terapéuticos para tratar una enfermedad que ha sido un desafío durante muchos años.

1.6 Principios generales del tratamiento del dolor crónico

Hay pruebas sólidas de que el alivio del dolor puede reducir la morbilidad del paciente y ayudar a facilitar la recuperación temprana, la movilización y el alta hospitalaria (81, 82). Sin embargo, dado que el dolor es subjetivo, los tratamientos son suministrados según las necesidades individuales de cada paciente. En la actualidad, existen múltiples tratamientos como los farmacológicos, no farmacológico, intervencionistas y complementarios. Aun así, la administración de cada uno depende la sintomatología y diagnóstico. Sobre este último punto, los principios generales para tratar el dolor crónico incluyen obtener la información detallada sobre las circunstancias que contribuyeron a la causa del dolor (localización, distribución, calidad, intensidad, asociación y duración), diagnosticar al paciente (a menudo involucra varias pruebas) y desarrollar un enfoque de tratamiento integral y un plan para la adherencia (83, 84, 85).

La evaluación suele comenzar con una anamnesis y un examen físico completo, seguido de pruebas de laboratorio y procedimientos de diagnóstico por imágenes. El examen físico debe comenzar con una observación y palpación detallada y muy cuidadosa de la región dolorosa (si el dolor se localiza en una articulación o involucra estructuras musculoesqueléticas, se hace ejercicios específicos para identificar localización, gravedad/intensidad y otros síntomas). El examen de la región dolorosa debe ir seguido de un examen físico general (incluye métodos de evaluación visual analógica) y de un examen neurológico y psicológico completo. En este último, la

ausencia de patología orgánica identificable puede suponer que el informe de los síntomas proviene de factores psicológicos. En consecuencia, los métodos y cuestionarios clínicos determinarán la importancia relativa de cada resultado. Por último, los resultados y el seguimiento deben tener en cuenta la recuperación, evidencia, evaluación y síntesis para la eficacia de la reducción del dolor, la velocidad a la que se puede lograr el alivio del dolor, el mantenimiento del alivio del dolor, la capacidad funcional, el efecto sobre la calidad de vida, los efectos adversos y complicaciones de los tratamientos e intervenciones (86). Es importante tener en cuenta el plazo de los resultados, pues si se trata de dolor crónico, el marco temporal de los resultados debe ser de medio a largo. La administración de medicamentos no debe ser el único tratamiento, sino debe usarse cuando sea necesario y recomendablemente con otros tratamientos. Para alcanzar mejores resultados a menudo se requiere de múltiples enfoques coordinados por un equipo multidisciplinario.

1.6.1 Evaluación del dolor

Hay muchos factores que afectan a la percepción del dolor por parte del paciente, como, por ejemplo, la edad, el estado mental que posee y las situaciones previamente expuestas al dolor. El dolor debe evaluarse en reposo y en movimiento, para asegurarse de que la evaluación no dependa únicamente de un solo estado en el cual se encuentre el paciente, pues es muy bien conocido que existe más dolor al momento de realizar algún desplazamiento.

Esto puede hacer que los médicos subestimen el dolor del paciente y no se tenga en claro qué tan intenso o leve es. También la medición del dolor es muy importante para tratar a los pacientes sometidos a cirugía y de la misma forma evaluar las diferentes técnicas de tratamiento. Sin embargo, el dolor es subjetivo y solo la persona expuesta a ello sabrá experimentar dicha sensación desagradable. En consecuencia, el principal componente de la evaluación del dolor es la percepción del dolor por parte del paciente, cuya información que proporciona, ayuda a los especialistas en el manejo adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

1.6.1.1 Métodos conductuales

Estos métodos conductuales se enfocan en varios criterios, los cuales pueden ser evaluados por los especialistas o por los allegados y familiares del paciente. Es necesario tomar en cuenta que, si estos criterios son obvios, se debe asegurar prestar atención a la existencia, frecuencia, tiempo de duración e intensidad de los mismos (87).

- **Cuestionario de McGill**

Este cuestionario fue desarrollado por Melzack, en 1975, para proporcionar un instrumento que integre distintas formas dimensionales y combine los elementos sensoriales y emocionales (87, 88). Este cuestionario tiene la capacidad de medir tres aspectos esenciales, como son los componentes sensorial, afectivo y emocional (89). La aplicación de este cuestionario consiste en una serie de pasos estructurados. En primer lugar, se pide al paciente que localice la ubicación del dolor en la tabla adjunta al cuestionario. Posteriormente, se realiza una evaluación que consiste en 20 conjuntos de palabras que definen el dolor; en este punto, los grupos 10, 5, 16 y 4 representan aquellas definiciones de carácter sensorial, afectiva, evaluativo y una miscelánea. Del mismo modo, la tercera parte muestra las variaciones en el dolor. Y finalmente, la cuarta expone una puntuación subjetiva que mide la intensidad del dolor, desde 1 a 5, 7, 25 y 26 (87, 88, 90).

- **Test de Latineen**

En la prueba de Latineen, la puntuación se obtiene gracias a la adición de la puntuación distribuida en 5 conjuntos de 4 preguntas formuladas. Se utilizan principalmente para evaluar diversos aspectos del dolor de manera subjetiva siendo los 20 puntos establecidos como la intensidad máxima de dolor (87).

- **Test de Nottingham**

El cuestionario de Nottingham consta de dos partes. La primera parte incluye 38 ítems para analizar “la energía, el dolor, la respuesta emocional, movilidad, el sueño y el

aislamiento social” (91). Las siete preguntas de la segunda parte se centran en las restricciones que pueden afectar a las acciones de la vida cotidiana tales como trabajo, labores del hogar, vida familiar, etc.

1.6.1.2 Escalas unidimensionales o escalas cuantitativas

A pesar de la naturaleza multidimensional del dolor, las escalas unidimensionales de intensidad del dolor se utilizan a menudo para evaluar el dolor de los pacientes en entornos de atención clínica. Sin embargo, existen cuestionarios que evalúan no solo las dimensiones somatosensoriales sino también las afectivas del dolor. A continuación, se describen algunos de los cuestionarios cuantitativos más empleados para evaluar el dolor.

- **Escala verbal simple**

En general, este método es muy útil para los especialistas por su versatilidad, dividiendo al dolor en grados, siendo estos leves, moderados, graves e intolerables. Se utiliza la estadística para evaluar los resultados de cada término y su significado real, y la puntuación de cada término está entre 0 y 4 (88, 90).

- **EVA**

Como se mencionó en un principio, EVA es una técnica de medición subjetiva que se caracteriza por ser un método sencillo, duradero, preciso, sensible, fiable y replicable. Hay muchos estudios que han demostrado su eficacia para evaluar los valores del dolor. Se han realizado modificaciones para hacerlo más sensible, puesto que en registros se evidencia que aproximadamente el 9% de los pacientes no completan el cuestionario (87, 88).

- **Escala numérica análoga (ENA)**

Esta escala es una de las más conocidas y utilizadas. Los pacientes asignan un valor entre 0 y 10 para el dolor (el dolor más leve es representado por 0 y 10 como el más intenso) (88). Según el Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia y la Asociación de

Cuidados Intensivos, la escala de dolor digital puede evaluar eficazmente el dolor causado al paciente y asimismo está muy correlacionada con la tasa de respuesta de la EVA (2% frente al 11%) (90).

- **Escala de la expresión facial**

Esta escala fue elaborada por Bieri en el año 1990, con el objetivo de percibir el dolor de los niños. Estas caras, que representan una puntuación, expresan si los niños están contentos o tristes en función del grado de dolor que sienten. Esta herramienta es muy útil para evaluar el dolor de los pacientes con capacidad limitada o nula de leer y escribir. También puede utilizarse para evaluar el dolor en personas con deficiencias cognitivas u otras limitaciones (88).

1.6.2 Fármacos empleados en la analgesia del dolor crónico

Para reducir el dolor, existe una gran variedad de fármacos que pueden ser suministrados al paciente por distintas vías, entre las que destacan la vía oral o la parenteral. Es así como estos fármacos son útiles para los pacientes con dolor crónico que no han podido responder a otras estrategias terapéuticas. La finalidad de los fármacos es aliviar el sufrimiento y prevenir una discapacidad severa, especialmente que inmovilice y limite realizar actividades al paciente. Los más empleados son los opiáceos, cuya potencia analgésica es mayor que otros agentes farmacológicos, y los AINEs, los cuales serán descritos a continuación.

1.6.2.1 Analgésicos opioides

Los opioides desempeñan un papel central en los mecanismos naturales de control del dolor debido a que actúan directamente en el SNC. De esta forma impiden el paso de señales de dolor al bloquear las células receptoras que se encuentran en el SNC.

Estos fármacos se utilizan habitualmente para el tratamiento del dolor agudo causado por determinados procedimientos. Pueden clasificarse en varios grupos, algunos de los cuales pueden producir una agradable sensación de bienestar. Se los ha clasificado en

tres escalones en los cuales los medicamentos que pertenecen al último son los más potentes; un ejemplo de este tipo es la morfina, que es comúnmente suministrada sola o en combinación con otros analgésicos en algunas intervenciones médicas (92).

También es ampliamente utilizado el fentanilo, un analgésico que puede utilizarse durante períodos cortos, aunque la infusión continua debe controlarse para garantizar que el fármaco es seguro y no provoque una sobredosis. Además, es importante realizar cambios en los períodos de desconexión de las bombas de infusión para minimizar los sedantes (93).

1.6.2.2 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINE bloquean varias enzimas involucradas en la producción de prostaglandinas, responsables de la inflamación y el dolor. Las prostaglandinas son ácidos grasos naturales relacionados con el dolor y la inflamación que también pueden reducir la fiebre, la hinchazón y el enrojecimiento. Algunos de estos fármacos tradicionales son la aspirina, el ibuprofeno o el naproxeno. También existe una nueva categoría, los inhibidores selectivos de la COX-2, cuyo prototipo es el celecoxib (94, 95).

1.6.2.3 Anestésicos locales

La bupivacaína, la levobupivacaína y la ropivacaína son anestésicos de uso común debido a su capacidad para bloquear los canales de sodio en los conductos nerviosos (96). Se utilizan con frecuencia en infiltraciones de campo, epidurales y bloqueos de plexos, aunque la vía intradural no ha sido la más utilizada en el procedimiento para tratar del dolor postoperatorio. Se ha demostrado que la combinación de anestésicos locales y opioides por la vía epidural es más eficaz en algunos tipos de cirugía que cuando se administran de forma separada.

1.6.2.4 Analgesia multimodal

La analgesia multimodal es aquella que combina un conjunto de fármacos, los cuales interactúan a múltiples niveles, y de esta forma bloquean los mediadores tisulares, los mecanismos espinales de nocicepción y estimulan la inhibición descendente al mismo tiempo. Esta composición mixta de fármacos mejora el poder y potencia analgésica, optimizando su biodisponibilidad. Este método de analgesia multidimensional permite reducir la cantidad de los fármacos utilizados y, por tanto, limitar posibilidades de reacciones adversas (57,58).

1.7 Placebo

El placebo es una sustancia inerte que puede ejercer su acción a través de métodos psicológicos más que farmacológicos, y en ocasiones da lugar a reacciones similares a las de los medicamentos (97). El placebo es utilizado comúnmente en dos contextos: como control en los ensayos clínicos de medicamentos y para tratar a los pacientes cuyos especialistas consideran que la dosis activa no es adecuada.

Su principal uso es como control inactivo en los ensayos clínicos para ayudar a los investigadores a evaluar mejor los resultados de los tratamientos farmacológicos experimentales en observación. Como parte de estos ensayos clínicos, un grupo de pacientes recibe un placebo y el otro grupo recibe un fármaco experimental, pero ninguno de los sujetos de los dos grupos sabe qué tratamiento ha recibido. Además, los investigadores, en un diseño doble ciego, tampoco saben qué pacientes recibieron el tratamiento activo y qué pacientes recibieron el placebo (98).

La administración de placebo, siempre y cuando el paciente sea atento e interesado, puede dar lugar a un cierto efecto terapéutico, lo que se denomina “efecto placebo”. Para ello se utiliza generalmente un material inerte que se asemeja a la forma farmacéutica activa en cuanto a su aspecto, olor y consistencia (99).

De esta manera, es bien conocido que los placebos tienen un efecto complementario a los efectos farmacológicos porque pueden liberar endorfinas en el cerebro, las cuales producen un tipo de analgesia. No obstante, estos efectos son muy inconstantes, inclusive en el mismo paciente. En consecuencia, la presencia del placebo dentro de la práctica terapéutica es muy limitada (100).

1.7.1 Mecanismo de acción de los placebos

Se han planteado diferentes hipótesis para explicar en qué consiste el efecto placebo. La mayoría de estas concuerdan en la idea de que el efecto placebo está causado por diferentes factores que afectan a distintas funciones biológicas, así como con expectativas, que tienen que ver con cuestiones psicológicas (101, 102). Entre las teorías más comunes está la teoría de las expectativas, que propone que el efecto placebo es un fenómeno de aprendizaje que se produce cuando las personas esperan obtener un beneficio al recibir un hipotético medicamento (103, 104).

La teoría mencionada afirma que las acciones diseñadas para inducir una respuesta fisiológica pueden desencadenar una respuesta en el cerebro, logrando armonizar la percepción del dolor en distintos niveles de intensidad. En este contexto, las predicciones verbales pueden ocasionar la liberación de diferentes neurotransmisores, como la dopamina o los cannabinoides, responsables del efecto terapéutico, que, si bien no es tan intenso como el de un medicamento, su eficacia podría significar una alternativa (105).

Asimismo, las expectativas son capaces de inducirse a través de los rituales del acto terapéutico, que son realizados por los expertos sanitarios y se componen de varios instrumentos y procedimientos. Es una manera de “engañar” al paciente, pues se trata de una administración que no se establece bajo su consentimiento, debido a que esto podría reducir los beneficios esperados del placebo. Por el contrario, se suministra de forma discreta para elevar las expectativas del paciente (106).

Otra teoría, cuyas bases no han sido claramente establecidas, atribuye crédito al condicionamiento de Paulov. Ésta se basa en la idea de que la exposición al fármaco puede producir efectos parejos cuando se le sustituye por un placebo (105). Por lo tanto, los factores psicológicos que influyen en el efecto de un fármaco son la manera de cómo éste es percibido, incluyendo la potencia del mismo (103, 106).

Finalmente, existe una teoría que afirma que el efecto placebo está causado por la presencia de compuestos en el cerebro, como la β -endorfina, dinorfina y las encefalinas, que pueden alterar la manera en que se percibe del dolor. De esta forma, los efectos de estas sustancias pueden ser lo suficientemente potentes como para suprimir el dolor, causando alivio en el paciente (102, 103, 106).

1.7.2 Clasificación de los placebos

Un placebo puede ser una sustancia pura o inactiva, o impura o activa. En el primer caso, son compuestos inertes como en el caso de los comprimidos y cápsulas de lactosa que se utilizan en los estudios médicos y además carecen de efecto farmacológico en los pacientes. En cambio, los placebos activos son sustancias que tienen efectos farmacológicos altamente potentes; sin embargo, carecen de una actividad en particular para la enfermedad que se está tratando (101).

Un ejemplo clásico de placebo es la solución salina, un líquido que se utiliza para limpiar heridas abiertas y otras zonas del cuerpo; por lo tanto, es una sustancia activa. Se ha utilizado en más de 100 años de experimentos en humanos para evaluar las esperanzas de mejora de las personas, sobre todo en situaciones en las que no se dispone de tratamientos reales (107).

Múltiples ensayos clínicos han demostrado que las inyecciones intraarticulares de solución salina pueden utilizarse para comparar los efectos de diferentes fármacos con la solución salina. Este suero salino ha demostrado, en repetidas ocasiones, ser activo como analgésico, tanto en combinación con otros fármacos, como en inyección individual. Un estudio sobre los efectos analgésicos de las inyecciones intraarticulares

de solución salina proporcionó alivio del dolor a 60 pacientes que sufrían dolor moderado o grave en la rodilla tras una artroscopia. Los pacientes recibieron inyecciones de 1 a 10 ml de esta sustancia (108).

1.7.3 Efecto secundario del placebo (efecto nocebo)

Como se mencionó anteriormente, la administración de un placebo a un individuo le hará creer que es un agente útil, a pesar de carecer de componentes activos, y como resultado, su salud mejorará. Por el contrario, los nocebos son sustancias que no tienen efectos clínicos pero que empeoran el estado de salud de la persona. En otras palabras, el paciente espera que una sustancia no activa actúe en su contra, causándole resultados no esperados (109).

Aunque este tipo de reacción no es muy común, puede contribuir significativamente a los efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico, debido a que cuando el paciente experimenta trastornos frecuentes e inespecíficos que se asocian a la administración de fármacos, es posible que exista un efecto nocebo. Por lo tanto, para evitar esto, es necesario estar pendiente de su detección en la etapa inicial, con el objeto de reducir la probabilidad de este efecto. Además, aunque puede ser menos problemático desde el punto de vista ético, el efecto nocebo sigue planteando cuestiones de esta índole, debido a que el médico debería minimizarlo; no obstante, la forma en que se produce este efecto no está clara, pero se considera que tiene un origen multifactorial (110).

Por otra parte, hay varios factores que pueden provocar el efecto nocebo en el individuo, como sus características, el contexto psicosocial y los elementos neurobiológicos, pero también la relación entre los expertos de la salud, así como la naturaleza de la información que se otorga a los pacientes. Dentro de este mismo contexto, pero enfocado al género del individuo, se han identificado los siguientes factores en los que se puede presentar, como el género femenino, pesimismo, creencias culturales, la forma en la que interactúan el médico y el paciente, entre otros (111).

1.8 Ketamina

Como uno de los 200 derivados de la fenciclidina, la ketamina es un agente farmacológico activo que se diseñó para minimizar los efectos adversos relacionados con el SNC que inducía la propia fenciclidina. Este fármaco fue utilizado por primera vez en los soldados estadounidenses durante la guerra de Vietnam, y posteriormente se comercializó en el año 1970.

Actualmente, la ketamina se está estudiando activamente por sus efectos analgésicos y antidepresivos, especialmente para pacientes con cáncer o cuando el control del dolor es difícil con tratamientos convencionales como los opioides y antidepresivos convencionales (112).

1.8.1 Farmacología

La ketamina es un antagonista no competitivo del glutamato, el neurotransmisor excitatorio más importante del SNC. Actúa principalmente sobre uno de sus receptores, el NMDA, que juega un papel muy relevante en el aprendizaje y la memoria. También inhibe los receptores muscarínicos de la acetilcolina y puede potenciar los efectos de abstinencia sensorial del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El receptor de glutamato NMDA es un receptor ionotrópico asociado a un canal del calcio que se encuentra especialmente localizado en las neuronas del asta dorsal, las cuales conducen las señales de dolor. Tras una relajación normal la membrana neuronal permanece inactiva, pues se encuentra bloqueada por el magnesio. Pero cuando una excitación prolongada altera la membrana neuronal en reposo, el canal de calcio se desbloquea, y esto provoca un aumento de la excitabilidad y una disminución de respuestas a opioides, hiperalgesia y alodinia (112).

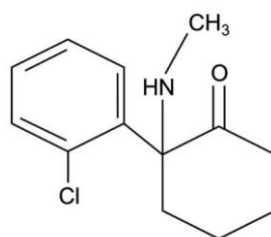
La ketamina está comúnmente disponible como una mezcla racémica. El isómero S (+)-ketamina, con una afinidad tres veces mayor por el sitio PCP que la R (-)-ketamina, también está disponible en algunos países europeos. La ketamina se administra

comúnmente por vía parenteral, mientras que también se han probado otras vías como oral, rectal, transdérmica, transmucosa, intranasal, intraarticular y neuroaxial. La ketamina se metaboliza en el hígado a norketamina (con 20 a 30% de actividad analgésica del compuesto original) y otros metabolitos inactivos, aunque se excreta en la bilis y la orina.

1.8.1.1 Fórmula estructural

La ketamina pertenece a un grupo de compuestos llamados arilciclohexilaminas. La estructura química de la ketamina es (+/-) 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona, con la fórmula química de $C_{13}H_{16}ClNO$ y un peso molecular de 274,4 g/mol. La ketamina posee un centro quiral dentro del carbono C-2 del aro ciclohexanona y dos isómeros: el primero es s-(+) y el otro es representado como R-(-)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona, con aproximaciones disímiles en el receptor NMDA. El isómero S-(+) es farmacológicamente más activo y tiene propiedades anestésicas más potentes que el isómero R-(-) (98, 113) (Ilustración 4).

Ilustración 4. Estructura química de la ketamina.



Fuente: Tomada de Gales y Maxwell (114).

El isómero S de la ketamina es farmacológicamente más activo. En algunas partes de Europa, como en el Reino Unido, se encuentra disponible principalmente como una solución racémica; es decir, como una combinación de ambos isómeros R - (-) y S - (+) en cantidades equivalentes. La ketamina se presenta en diferentes concentraciones, tales como 10, 50 y 100 mg x ml⁻¹. El isómero S-(+) (en concentraciones de 5 y 25 mg x ml⁻¹) no se encuentra habitualmente utilizable en esta zona, pero sí en otros países europeos (76).

1.8.1.2 Farmacocinética

La ketamina está disponible como una mezcla racémica o como el enantiómero S(+) que es aproximadamente el doble de potente que la ketamina racémica y unas 4 veces más potente que el enantiómero R(-) (115). La ketamina tiene una baja capacidad de unión a proteínas plasmáticas y se disuelve rápidamente en soluciones lipídicas y acuosas. Esto permite que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica y aumente la concentración en el sistema nervioso 4 a 5 veces la concentración plasmática (114). Cuando la ketamina es suministrada, ésta se distribuye en tres compartimentos. Primero, se diluye en el torrente sanguíneo. Después, las concentraciones plasmáticas descienden bruscamente debido a la rápida distribución y captación de la ketamina en los tejidos, incluido el cerebro; y finalmente tiene lugar la eliminación. La ketamina tiene alta solubilidad en agua y alcohol, con una solubilidad lipídica de 5 a 10 veces la del tiopental, un 47% de unión a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo (116). Además, la ketamina es N-desmetilada por microsomas hepáticos en el principal metabolito de la ketamina racémica, la norketamina, que se metaboliza rápidamente en el principal metabolito secundario de la ketamina, 6-hidroxinorketamina, y en los metabolitos menores 4-hidroxiketamina y 6-hidroxiketamina (115).

Se ha demostrado que la ketamina posee efectos antinociceptivos, antihiperalgésicos, antidepressivos, antiinflamatorios y que reduce la tolerancia a los opioides. Sin embargo, según el entorno clínico, el grado de utilidad clínica de la ketamina depende no solo de su eficacia y tolerabilidad, sino también de otros factores, como la facilidad de administración, los costos y la seguridad a largo plazo (117).

- **Distribución**

Al ser altamente soluble en lípidos, pero con una unión relativamente escasa a las proteínas plasmáticas, la ketamina puede atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, alcanzando concentraciones en el cerebro 4 a 5 veces superiores a las plasmáticas. El proceso de distribución abarca un periodo comprendido entre los 7 y 11 minutos.

- **Metabolismo y eliminación**

Hasta el 80% de la ketamina es metabolizada a norketamina en el hígado, metabolito que exhibe unas propiedades analgésicas más débiles, entre el 20% y 30% de la ketamina. La norketamina se detecta en la sangre a los 30 minutos siguientes a la administración intravenosa de la ketamina. La norketamina es metabolizada en fase II, mediante gluconoroconjugación, y posteriormente se excreta por la orina y la bilis (77).

1.8.1.3 Farmacodinamia

Los efectos terapéuticos de la ketamina no parecen estar mediados por un simple aumento de la euforia. Se ha demostrado que la ketamina provoca intensas respuestas analgésicas, amnésicas y disociativas en comparación con muchos otros agentes anestésicos y otras sustancias que ocasionan estos efectos. En relación con el dolor, es posible que estos efectos puedan deberse a la capacidad única de la ketamina para interactuar con los receptores NMDA del SNC, los cuales están involucrados en el desarrollo de la sensibilización central de las neuronas del asta dorsal de la médula, que transmiten las señales de dolor (112).

Estos receptores, que desempeñan un papel fundamental en la neurotransmisión excitatoria mediada por el glutamato, serían las principales dianas biológicas de la acción anestésica de la ketamina y responsables de sus propiedades psicomiméticas. Del mismo modo, su actividad antidepressiva también se ha atribuido a este mecanismo glutaminérgico en el SNC (118), así como sus propiedades analgésicas, en concreto a nivel de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (119).

Por otro lado, es conocido que la administración de antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina, aumenta la liberación de dopamina en la región del núcleo accumbens del cerebro (120), una actividad que generalmente se asocia con la adicción. De hecho, además de su acción sobre los receptores NMDA, la ketamina también actúa sobre los receptores de dopamina D₂ y de la serotonina 5-HT_{2A} (121). Precisamente la activación de los receptores 5-HT_{2A} está relacionada con trastornos de

la percepción y el desarrollo de alucinaciones (122, 123). La ketamina puede presentar las siguientes alteraciones:

- **Efectos a nivel del SNC**

Las dosis de la ketamina, especialmente las altas (las cuales son capaces de generar una emergencia), hacen experimentar al paciente síntomas parecidos al trance. Entre ellos cabe destacar una sensación de intranquilidad, sueños altamente vívidos, sensaciones de flote y alucinación y, en consecuencia, cuadros confusionales (114).

- **Efectos a nivel cardiovascular**

Stevenson (124) ha reportado que la presión arterial y la frecuencia cardíaca aumentan después de la administración de ketamina, debido a su efecto sobre el sistema nervioso simpático. Por este motivo, entre otros, cuando se utiliza este agente en pacientes con cardiopatía isquémica, puede aumentar su deterioro cardíaco. Además, la ketamina inhibe la recaptación de las catecolaminas circulantes; sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto de su funcionamiento. El fármaco causa depresión directa del miocardio y vasodilatación, aunque, a pesar de ello, debido a la estimulación del SNC, se mantiene la estabilidad hemodinámica. Un aumento en los niveles de noradrenalina es detectable en la sangre después de la administración de ketamina, y esta respuesta presora puede ser bloqueada por antagonistas de los receptores adrenérgicos y bloqueantes de los ganglios simpáticos. La ketamina también inhibe la captación de catecolaminas en las terminales nerviosas simpáticas. La resistencia vascular pulmonar puede aumentar y puede ocasionar un aumento de la derivación pulmonar en pacientes con defectos del tabique cardíaco.

La ketamina por sí sola puede ocasionar un efecto inotrópico de carácter negativo en individuos con depleción crónica de catecolaminas. Cuando el control autonómico es normal, los efectos inotrópicos directos suelen ser contrarrestados por las respuestas simpáticas centrales y, de esta manera, aumentan o mantienen la presión arterial (125).

- **Efectos a nivel respiratorio**

En comparación con casi la totalidad de los agentes anestésicos, uno de los beneficios de la ketamina es su capacidad para preservar el tono de las vías respiratorias, así como los movimientos involuntarios faríngeos y laríngeos. Asimismo, aumenta la broncodilatación, por lo que es un agente anestésico apropiado para quienes sufren episodios asmáticos crónicos. Finalmente, también puede ocasionar un aumento de la frecuencia respiratoria (114). Algunos estudios han reportado que la ketamina posee una acción broncodilatadora que puede estar mediada por un aumento de las catecolaminas en sangre o por su efecto relajante directo del músculo liso (124). Sin embargo, no causa depresión respiratoria y no disminuye la presión arterial, por lo que es un fármaco útil en medicina de urgencias y cuidados intensivos, aunque existen ciertas preocupaciones por su efecto sobre la presión intracraneal y la presión ocular. No obstante, el uso de la ketamina en medicina de emergencia y cuidados intensivos está más allá del alcance de esta revisión.

1.8.2 Usos y evidencias actuales

La ketamina es un agente anestésico disociativo con una variedad de efectos farmacológicos, desde la inducción de la anestesia, hasta el uso como analgésico y sedante, dependiendo siempre de la dosis inducida. Se puede usar únicamente o en combinación con otros medicamentos coadyuvantes, lo que permite el aumento en su eficacia.

Ahora bien, aunque actualmente su uso es escaso para la inducción de la anestesia para lo que fue introducida en clínica inicialmente, la implementación como analgésico en el dolor agudo o crónico ha venido en aumento. Extensas son sus aplicaciones desde su descubrimiento desde hace más de medio siglo y ha surgido como un medicamento que controla principalmente el dolor, la depresión e inflamación. A continuación, se exponen algunos de sus usos y aplicaciones.

Se encontró que la ketamina es un agente casi ideal para su uso fuera del quirófano para mantener la homeostasis (estabilidad cardiovascular, mantenimiento de los

reflejos respiratorios), especialmente en pacientes con shock que requieren reanimación continua y actividad simpática máxima (126). La ketamina es un medicamento analgésico útil para usar fuera del quirófano debido a su excelente analgesia, que es similar a la morfina o el fentanilo, pero con una menor incidencia de depresión respiratoria.

Asimismo, se ha reportado la respuesta eficaz como fármaco para el tratamiento del dolor oncológico y aquellos dolores relacionados con los síntomas de neuropatía. Es así que la ketamina ha podido ser un contendiente como anestésico eficaz en la sedación de los adultos, siempre y cuando se utilice en dosis controladas (127).

Cabe mencionar que están surgiendo nuevos usos de la ketamina dentro de las áreas médicas de urgencias, la neurología y la psiquiatría debido a su capacidad para poner fin al estado epiléptico prolongado (128). Sumado a lo anterior, se ha evidenciado que dosis bajas de ketamina administradas antes, durante y después de la cirugía mejoran el alivio del dolor postoperatorio (129), aunque también es eficaz en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo (130). La ketamina también se ha utilizado en el manejo de cuidados intensivos de casos de ataques epilépticos prolongados (131).

Por otra parte, estudios han demostrado que la ketamina puede utilizarse con éxito como compuesto anestésico para inducir el sueño, mantener la sedación y transportar a los pacientes que están agitados. Pese a que los efectos secundarios psicosomáticos han limitado el suministro de la ketamina en el pasado, recientes avances en los esquemas farmacológicos subanestésica y los S (+)-enantiómeros han hecho que aumente su uso progresivamente (132).

También, puede aprovecharse como coadyuvante en el tratamiento del dolor para prolongar la duración de los bloqueos nerviosos de una sola inyección. Esta es considerada como una opción segura para reducir el dolor quirúrgico en los niños; sin embargo, el abuso crónico puede causar efectos tóxicos en el tracto gastrointestinal y urinario e incluso provocar la muerte (133).

Finalmente, otros estudios han demostrado que la ketamina tiene un efecto antidepresivo, atribuido a el mecanismo subyacente del efecto de la hidroxinorketamina, que es un metabolito de la ketamina (134, 135). Otros resultados han demostrado que la ketamina produjo una tasa de respuesta alta y un efecto rápido en pacientes deprimidos (136).

Como se puede observar, la identificación de nuevas propiedades de la ketamina y el aprovechamiento de sus regímenes subanestésicos, han dado lugar a un uso generalizado en varias aplicaciones clínicas. En la actualidad, este medicamento está respaldado por pruebas de su capacidad para aliviar el dolor neuropático agudo, pero hay una cantidad limitada de pruebas que respaldan su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento del dolor crónico a largo plazo. De igual manera, tiene efectos antiinflamatorios, aunque todavía no se ha identificado un rendimiento total de estos efectos (137).

1.8.2.1 Ketamina y analgesia

Durante sus inicios, la ketamina se consideraba un sedante eficaz que inducía amnesia, disminución de la conciencia e incapacidad de movilidad. Sin embargo, su uso se redujo ligeramente debido a sus efectos adversos psicológicos y al desarrollo de otros agentes, como la S-(+)-ketamina, que presenta mayor potencia y menos efectos adversos, y ha reavivado el interés en el uso clínico de este agente (138).

La ketamina es un fármaco anestésico, denominado disociativo, que se considera dócil y se utilizaba habitualmente en las áreas de pediatría y geriatría. Sus propiedades psicodislépticas fueron comunicadas por pacientes que salían de la anestesia. Su efecto es muy rápido, a lo que contribuye su uso por vía intravenosa o intramuscular, alcanzando la concentración máxima plasmática a los 10 minutos. Por el contrario, su absorción por vía oral es escasa, pues se produce un metabolismo inmediato al ingerirla y por lo tanto no resulta muy útil por esta vía (139). Otros estudios demostraron que una dosis mucho más baja que la dosis anestésica producía un tipo de sensación psicodélica de gran intensidad.

1.8.2.2 Ketamina y depresión

La ketamina ha demostrado ser un tratamiento extremadamente efectivo para la depresión mayor, el trastorno bipolar y el comportamiento suicida. El mecanismo de acción antidepresivos está en gran medida por dilucidar. Sin embargo, se ha postulado que pueda estar mediado por sus acciones directas en el sitio de la fenciclidina en el receptor NMDA, o bien por la estimulación de los receptores AMPA (140).

La ketamina actúa muy rápido, disminuyendo los síntomas depresivos en tan solo dos horas, a diferencia de los antidepresivos convencionales que generalmente tardan semanas en comenzar a funcionar (141). El mecanismo antidepresivo de la ketamina se ha atribuido a la hidroxinorketamina (135), que actúa a nivel de la conexión sináptica (142). Varios estudios piloto independientes demuestran que después de una única infusión intravenosa de dosis subanestésicas de ketamina, sus efectos antidepresivos comienzan en cuestión de horas y se mantienen durante un promedio de 4 a 7 días (143, 144).

En general, la ketamina tiene potencial como tratamiento rápido para la depresión resistente al tratamiento y la ideación suicida y puede ser un posible compuesto modelo para el desarrollo de fármacos en el futuro. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para investigar más a fondo su mecanismo de acción y los resultados a largo plazo, así como sus efectos adversos también a largo plazo (incluido el abuso).

1.8.3 Tipos de administración

La Agencia para los Alimentos y los Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) solo ha aprobado la ketamina mediante administración intravenosa e intramuscular. Así, es una práctica habitual preparar una solución que contenga 1 mg/ml o incluso 2 mg/ml para pacientes que tienen problemas para excretar fluidos. Si se necesita para una administración anestésica, se puede utilizar una concentración superior a 50 mg/ml por vía intramuscular o intravenosa (145).

Otras vías de administración de ketamina son: 1) la oral, a dosis de 3 a 10 mg/kg, con la que se consigue un inicio de acción a los 30 minutos; 2) la vía intranasal, a 6 mg/kg, o 3) la vía rectal, a 10 mg/kg, que puede provocar una pérdida de consciencia en aproximadamente nueve minutos y un pico plasmático a los 25 minutos. Finalmente, también se puede recurrir a la administración subcutánea, por ejemplo en sujetos con dolor crónico intenso, a dosis que pueden alcanzar hasta los 125 mg/día (146). Aunque en la literatura existen otras vías de administración [véase, el estudio de Quibell *et al.* (112)], faltan estudios definitivos.

1.8.4 Eficacia de la ketamina (dosis)

Como se mencionó en la sección anterior, la ketamina se puede administrar por una amplia variedad de vías, incluidas las vías intravenosa, subcutánea, oral, intranasal, transdérmica y espinal (epidural e intratecal). Sin embargo, el efecto dependerá de la dosis y la forma en que se aplique. En respuesta, varios estudios de revisión y metaanálisis reportan diferentes dosis, dependiendo del efecto a lograr (analgésico o antidepresivo). Para la analgesia, Gao *et al.* (137) informó dosis que van desde 0,25 a 2 mg/kg intravenosa; 0,5 a 2 mg/kg intraóseo; 4 a 10 mg/kg intramuscular; 3-500 mg/kg por vía oral y 0,25 a 9 mg/kg por vía intranasal. Mientras que, como antidepresivo solo se ha informado en dosis de 0,5 mg/kg por vía intravenosa, 56 - 84 mg por vía intranasal y 1 mg/kg por vía oral (147). Aun así, cualquiera que sea la ruta elegida, la ketamina debe titularse al efecto clínico requerido.

1.8.5 Precauciones y limitaciones

El uso de la ketamina está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la misma, así como en aquellos que padecen hipertensión severa o no controlada, enfermedades cardiovasculares, problemas cardíacos, con antecedentes de crisis cerebrovasculares, lesiones cerebrales traumáticas, tumores o hemorragias cerebrales. Del mismo modo, su uso debe realizarse con precaución en pacientes en tratamiento para el alcoholismo y en pacientes que presentan taquiarritmias, glaucoma, enfermedades mentales, tirotoxicosis o lesiones oculares. Además, debido a la alta

incidencia de efectos adversos, no se recomienda su uso como anestésico en obstetricia (148).

En caso de sobredosis, la ketamina puede causar depresión respiratoria, requiriendo ventilación adicional. Además, se han descrito interacciones medicamentosas con agentes hipnóticos, opioides y algunos sedantes ordinarios, que prolongan su resultado anestésico, por lo que se debe tener precaución a la hora de combinar con otros fármacos. Se ha demostrado también que la ketamina puede aumentar el efecto de los relajantes musculares.

Se consideran reacciones adversas poco frecuentes de la ketamina la bradicardia, hipotensión, deficiencia en la saturación de oxígeno, anorexia, visión difusa, malestar en el lugar de la inyección y reacciones de hipersensibilidad, entre otras (148).

Otras precauciones relevantes serían evitar el consumo de sustancias de abuso, incluyendo el alcohol, que puedan ocasionar una depresión en el funcionamiento del SNC. Asimismo, se debe evitar el manejo de vehículos de motor y maquinaria peligrosa durante las 24 horas siguientes a la intervención.

El cuadro 5 recoge los principales efectos adversos de la ketamina.

Cuadro 5. Efectos adversos de la ketamina

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal
	Poco frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Delirio, alucinaciones recurrentes (flashback), disforia, insomnio, desorientación
	Frecuentes	Nistagmus, hipertonía, movimientos clónicos tónicos
Trastornos oculares	Frecuentes no conocidas	Diplopía, aumento de la presión intraocular
	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia, arritmia
	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos vasculares	Frecuentes	Aumento de la frecuencia respiratoria
	Poco frecuentes	Depresión respiratoria, laringoespasma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Trastorno obstructivo de las vías respiratorias, apnea
	Frecuentes Raras	Náuseas, vómitos Hipersecreción salival

Nota: Reacciones adversas reconocidas dentro de un contexto post-comercialización.

Fuente: Tomada de Agencia Española de Medicamentos (149).

1.9 Cáncer

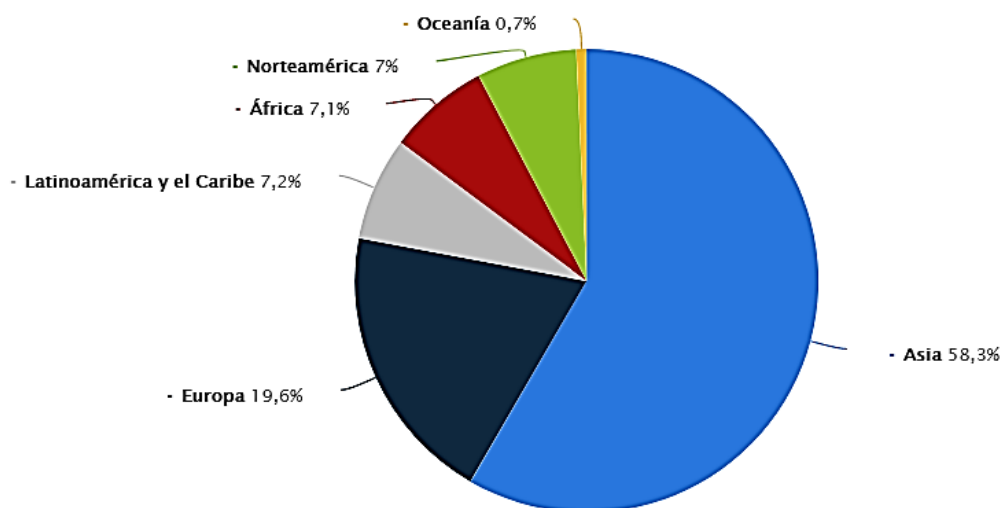
El cáncer es una enfermedad que ocasiona una enorme carga personal y social en todo el mundo. Cada año, decenas de millones de personas son diagnosticadas de cáncer en todo el mundo, y más de la mitad de los pacientes finalmente mueren a causa de él (150, 151). En muchos países, el cáncer ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Con una mejora significativa en el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer se ha convertido o pronto se convertirá en la principal causa de muerte en muchas partes del mundo. Como las personas mayores son más susceptibles al cáncer y el envejecimiento de la población continúa en muchos países, el cáncer seguirá siendo un importante problema de salud en todo el mundo.

La carga del cáncer ha aumentado y, de manera alarmante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que se espera que la cantidad de nuevos casos de cáncer aumente aproximadamente un 70% en los próximos 20 años. Si bien existe una superposición considerable en los tipos comunes de cáncer en todo el mundo, los países en desarrollo tienden a tener una mayor incidencia y tasas de mortalidad por cánceres. De hecho, se estima que aproximadamente 10 millones de personas morirán de cáncer en 2023 (Ilustración 5), donde los tipos de cáncer más comunes entre las mujeres incluyen cáncer de mama, pulmón y bronquios, colon y recto, útero y tiroides, y entre los hombres, los tumores de próstata, pulmón y bronquios, colon y recto, vejiga urinaria y melanoma de la piel (152). El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte en el ámbito de la oncología, con un estimado de 1,8 millones de muertes cada año, seguido del cáncer de mama y colorrectal (153). Se estima que la tasa de mortalidad es de 158,3 casos por 100.000 hombres y mujeres por año. Sin embargo, el número de muertes por cáncer de mama y de cuello uterino en mujeres son significativamente más altas (154, 155).

Por otro lado, de acuerdo con el estudio *Global Burden of Disease* (GBD), la mortalidad por cáncer disminuyó entre 2005 y 2015 a pesar de que las tasas de incidencia mundial de cáncer aumentaron durante este período (156). Sin embargo, las

mejoras en las tasas de supervivencia del cáncer debido al uso de la medicina de precisión o la inmunoterapia se han producido principalmente en los países de ingresos altos, mientras que en los países con menos renta *per capita*, la prevención del cáncer, la educación y el acceso a las pruebas de detección del cáncer, así como el tratamiento del mismo, son bastante deficitarios e inadecuados (157, 158). Esto ha llevado a obtener peores resultados en el abordaje de esta patología y mayores tasas de incidencia de cáncer en ciertos países de menores recursos económicos. Un mayor avance para el control del cáncer requiere la asignación adecuada de recursos para la prevención del mismo, el diagnóstico temprano y la atención curativa y paliativa.

Ilustración 5. Muertes por cáncer en el mundo distribuido por regiones, en el año 2020.



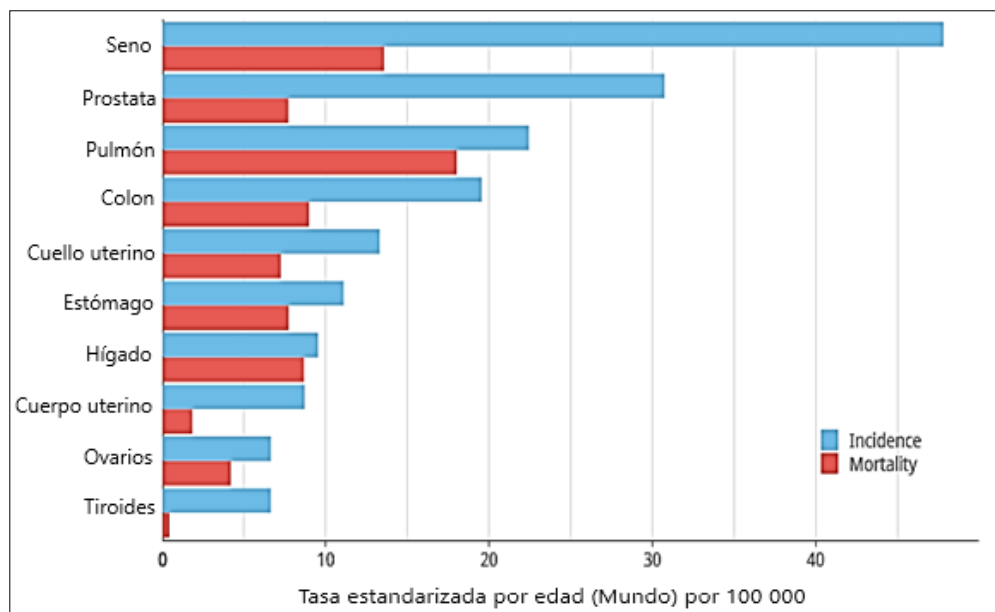
Fuente: Tomada de Díaz (159).

En Ecuador, la institución más importante en el manejo del cáncer es la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), que fue creada en Guayaquil, el 7 de diciembre de 1951 y fue nombrada líder en la lucha contra el cáncer de Ecuador el 15 de octubre de 1953. SOLCA constituye una organización nacional de carácter privado sin fines de lucro que brinda atención a pacientes con cáncer. SOLCA trató el 40% de todos los casos oncológicos en Quito de 2009 a 2013, mientras que el 38% de los casos fueron atendidos por el sector público, que correspondía la Seguridad Social. El 22% fue atendido por el sector privado con fines de lucro en ese entonces (160).

1.9.1 Los tipos de cáncer más comunes

A nivel mundial, según GLOBOCAN, el cáncer de mama ha sido identificado como el tumor más diagnosticado, ya que el 11,7% de todos los casos de cáncer han sido identificados como pertenecientes a esta categoría, superando al cáncer de pulmón (Ilustración 6). No obstante, si solo se consideran las mujeres, ese número se incrementaría al 25%. Asimismo, el cáncer de próstata, seguido del cáncer de pulmón, colon y cuello uterino, serían los tipos de cáncer más frecuentes, independientemente del género (154).

Ilustración 6. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer en todo el mundo (ambos sexos, todas las edades) sobre la base de datos estandarizados por edad en 2020.



Fuente: *International Agency for Research on Cancer* (161).

Si focalizamos este contexto al estado ecuatoriano, en 2014 la OMS realizó una evaluación oncológica en este país, encontrando que el cáncer de mama era el tipo más prevalente en personas de género femenino, mientras que el cáncer de próstata lo era en personas de género masculino. En datos más actualizados, el Ministerio de Salud de Ecuador ha registrado que hasta junio de 2018 se han encontrado 1.287 casos nuevos de cáncer de mama, siendo la población femenina la más afectada con 1.254

pacientes equivalente al 97.6% del estudio (162). Los análisis generales también abordaron el tabaquismo y la obesidad como factores de riesgo, por lo que se recomendó llevar un estilo de vida saludable, que incluyera consumir gran cantidad de frutas y verduras, y realizar actividad física.

1.9.2 Dolor oncológico

El dolor oncológico se refiere al dolor causado por el cáncer y puede describirse como una punzada o ardor y aunque este tipo de dolencia es uno de los síntomas más característicos del cáncer, no es el único. Muchas personas que sufren dolor por el cáncer se sienten abrumadas por la magnitud de su sufrimiento. Además, éste suele ir acompañado de otros síntomas debilitantes, como náuseas y vómitos, relacionados con la depresión o al miedo de una tragedia (163).

La progresión del cáncer y el tratamiento que recibe pueden afectar a la intensidad del dolor. El dolor del cáncer puede empeorar con la radiación o la cirugía. Un tipo específico de dolor por cáncer puede deberse al tamaño y ubicación del mismo, ejerciendo presión sobre los nervios a medida que su crecimiento avanza o de la extensión de las células cancerosas en forma de metástasis (164).

Dependiendo de la evolución del cáncer, el dolor que se experimenta puede ser agudo o crónico, aunque en ocasiones puede resultar muy difícil diferenciarlos, debido a la progresión y daños sobre los tejidos. Asimismo, el dolor puede ser repentino y durar mucho tiempo y si no se trata, puede provocar disfunciones en otras zonas del cuerpo, como los músculos y las articulaciones (165).

1.9.3 Efecto del dolor oncológico en el funcionamiento y la calidad de vida

Es bien sabido que el dolor oncológico provoca malestar emocional, y que la permanencia y el grado del dolor están relacionadas con un mayor riesgo de sufrir depresión. Además, durante un período de tiempo las personas que sufren de cáncer están incapacitadas, en un intervalo de tiempo estimado entre 12 y 20 días al mes; y

entre el 25% y el 55% de los pacientes no pueden ejercer laboralmente debido a esta enfermedad (166). Si en algún caso el dolor es persistente una vez finalizado el tratamiento, los supervivientes pueden sentirse angustiados (167). Por lo que, los oncólogos tienen la potestad de velar por el cuidado de sus pacientes con los proveedores de atención primaria de turno.

Según estudios realizados, entre el 20% y el 50% de los pacientes oncológicos experimentan dolor y cierta limitación de la actividad después del tratamiento (168, 169). Si el dolor no se trata y es insoportable, el paciente puede solicitar la eutanasia asistida por un especialista, o simplemente solicitar los servicios de emergencia u hospitalización (170).

1.10 Problemática y justificación del estudio

Todas las enfermedades han aumentado su incidencia a nivel mundial, especialmente en los países en desarrollo (171), y aunque el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en la mayoría de las naciones. En este marco, los países que presentan menor renta *per cápita* constituyen casi el 85% de la población mundial y contribuyen significativamente a la carga mundial de esta enfermedad (172); Entre estos, Asia, África y América Latina juntas representan más del 50% de los pacientes con cáncer, aunque Asia, por sí sola, engloba más de la mitad de las muertes relacionadas con el cáncer en el mundo (154, 173).

En este entorno, el cáncer constituye una condición de salud multisintomática con secuelas físicas, psicológicas, sociales, espirituales y emocionales en los distintos estratos. De hecho, una revisión reciente reveló que el 64% de los pacientes con cáncer avanzado o metastásico reportan dolor; el 59% que reciben tratamiento reportan dolor, y un tercio de los pacientes tienen dolor incluso después de completar el tratamiento (174). En algunas áreas del mundo la principal barrera para el control del dolor es el acceso adecuado a los opioides (175), incluso en áreas donde los opioides están disponibles. En cualquier caso, el dolor sigue siendo el síntoma más frecuente en pacientes oncológicos y tiene un impacto significativo en los resultados clínicos.

El dolor oncológico afecta a todo el entorno próximo al paciente, sobre todo a la familia. Es por ello que médicos, investigadores y autoridades sanitarias, involucradas en este contexto, se han esforzado en la búsqueda continua de diferentes estrategias farmacológicas para reducir y aliviar el dolor (168). En este punto, hay que considerar que la intensidad del dolor depende de distintos factores y que las dolencias tienden a ser más agudas cuando el cáncer alcanza una etapa más avanzada, donde, precisamente, los medicamentos y tratamientos más comunes comienzan a disminuir su eficacia, haciendo que sobrellevar el cáncer sea una tarea complicada para las partes e insoportable para el paciente.

Según investigaciones recientes, el dolor no se trata adecuadamente en un 25% a 45% de los casos (176, 177). Si bien es cierto que la eliminación completa del dolor del cáncer o el control definitivo de los síntomas asociados es difícil, el uso adecuado de las terapias existentes puede proporcionar un alivio efectivo para la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, el tratamiento adecuado de la enfermedad garantizará una mejor calidad de vida al paciente, aunque se encuentre en un estadio avanzado. Para ello, es necesario realizar una evaluación individualizada y sistemática del estado clínico y psicológico del paciente con el fin de mejorar su estado físico y emocional. La dolencia desencadena una serie de problemas relevantes de sufrimiento, incapacidad y alteración del estado de ánimo para estas personas, siendo su manejo y control un elemento indispensable para disminuir el dolor crónico (178). En este sentido, se entiende que el cáncer también afecta al estado de ánimo del paciente, pues, con el simple hecho de atravesar esta experiencia, aumenta la posibilidad de sufrir trastornos depresivos y de ansiedad a lo largo del proceso, debido al cambio brusco en su vida, que amenaza los roles y propósitos de cada persona. Del mismo modo, las terapias antitumorales suelen ocasionar efectos negativos que debilitan al paciente e incluso podrían provocar daños irreparables comprometiendo seriamente la salud del mismo.

Por otro lado, en la actualidad, el uso de la quimioterapia y la radioterapia, aunque han mejorado significativamente los procesos asociados con el cáncer pueden ocasionar una amplia gama de síntomas físicos y psicológicos, siendo un tratamiento temido por

los pacientes oncológicos, dada la gran afectación que ocasionan en su calidad de vida. Adicionalmente, la angustia psicológica ocasionada durante la quimioterapia ejerce un efecto muy debilitante, lo que resulta en una interferencia significativa en la vida diaria, que puede afectar a la capacidad de los pacientes para recibir los tratamientos prescritos. Todo esto, en conjunto, no solamente afecta al estado emocional del paciente, sino que también genera un problema de angustia en sus seres queridos (179). Esta experiencia compromete la voluntad de vivir del paciente, debilitando el coraje, la fortaleza y determinación para seguir adelante, que tan necesarias son para soportar los tratamientos prescritos en el proceso del tratamiento de la enfermedad. En este punto, se entiende que la efectividad de la terapia del dolor por cáncer está influenciada por las actitudes y el conocimiento de los facultativos sanitarios que intervienen en el tratamiento, por lo que brindarles las herramientas necesarias y capacitaciones continuas constituiría un punto de enorme interés, no sólo clínico, sino también público y social.

Por tanto, la necesidad de encontrar y aplicar nuevas herramientas farmacológicas para controlar el dolor oncológico ha incrementado sus expectativas, puesto que, como se mencionó anteriormente, muchos de los fármacos utilizados en la actualidad dejan de ser funcionales o pierden su efectividad cuando el paciente atraviesa por la etapa más aguda de la enfermedad. Por este motivo, el presente trabajo pretende analizar los efectos de la ketamina, un potente agente farmacológico para el dolor crónico de los pacientes oncológicos, dotado de propiedades amnésicas, analgésicas, antidepresivas, disociativas y sedantes que pueden ayudar al paciente a manejar el dolor crónico de estos pacientes. A partir de aquí, se plantea el siguiente interrogante de investigación: ¿Contribuye la ketamina intranasal al cuidado paliativo y al tratamiento del dolor crónico oncológico y la mejoría de los cuadros depresivos de los pacientes?

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

H_0 = La ketamina intranasal no contribuye a mejorar el dolor crónico oncológico y los síntomas depresivos de los pacientes.

H_1 = La ketamina intranasal disminuye el dolor crónico oncológico.

H_2 = La ketamina intranasal reduce los síntomas depresivos de los pacientes oncológicos.

2.2 Objetivos

Objetivo general

Evaluar el efecto analgésico y antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo y tratamiento del dolor crónico oncológico.

Objetivos secundarios

- Realizar una revisión sistemática sobre el uso de la ketamina en el manejo del dolor oncológico.
- Determinar la biodisponibilidad de la ketamina intranasal para el tratamiento de la depresión y el dolor oncológico.
- Calcular la tasa de respuesta de la ketamina intranasal para el tratamiento de la depresión y el dolor oncológico.
- Identificar los efectos secundarios producidos por el tratamiento con ketamina intranasal en los pacientes oncológicos.

3. METODOLOGÍA

El desarrollo metodológico y los diferentes estudios derivados de este trabajo de tesis doctoral se realizaron bajo la supervisión del Comité de Ética de la Universidad Técnica del Norte (Ibarra, Ecuador). El proceso consideró dos fases definidas metodológicamente, a saber: 1) una revisión sistemática y 2) un proceso intervencionista para evaluar el potencial de la ketamina en los cuidados paliativos de pacientes oncológicos desde dos dimensiones que inciden directamente en la calidad de vida del paciente, como son el dolor oncológico y la depresión. Los procesos considerados en estas dos fases son los siguientes:

3.1 Metodología empleada para el proceso de revisión sistemática

Se realizó una revisión sistemática de la literatura existente sobre prácticas y usos de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico. La revisión sistemática se ha convertido en una actividad esencial con respecto a la literatura debido al análisis y síntesis de los artículos que la sustentan. En este estudio, por lo tanto, se aplicó el análisis de contenido para conocer la evolución de las publicaciones y revistas, su impacto en el campo y la relación entre los artículos y sus referencias. El estudio implicó cuatro etapas:

- En la Etapa 1, se formularon las preguntas a abordar en la revisión sistemática de la literatura.
- En la Etapa 2, se localizaron y seleccionaron artículos relevantes de la literatura existente y según criterios de evaluación.
- En la Etapa 3, los datos fueron analizados y sintetizados usando varios métodos apropiados para la investigación.
- En la Etapa 4, se describieron resultados y consecuencias significativas del marco conceptual propuesto.

3.1.1 Estrategias de búsqueda

Los artículos seleccionados para este estudio se recopilaron de las bases de datos Medline, Embase, Cochrane, Pubmed, Scielo, Evidentia, Dialnet. La extracción de datos se definió en publicación a partir del año 2010. La búsqueda se limitó a artículos, a ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistémicas y narrativas y guías clínicas. La búsqueda se realizó con las siguientes palabras clave: 1) En inglés = “ketamine” OR “NMDA” OR “ketamine Use” AND “cancer pain” OR “chronic cancer pain” OR “chronic pain management” OR “treatment of chronic cancer pain” OR “control of pain with cancer” y 2) en español = “ketamina” OR “uso de la ketamina” AND “dolor oncológico” OR “dolor en pacientes con cáncer” OR “manejo del dolor”, y con estrategias de análisis en el título de exploración, resumen y palabras clave. Se aceptaron diferentes versiones de los términos de búsqueda utilizando un asterisco en el campo de búsqueda.

3.1.2 Selección de estudios

La base de datos creada con los artículos fue leída en su totalidad – especial énfasis en el título, resumen y contenido específico – y analizada mediante un análisis de contenido, siendo el objetivo explorar la cronología y evolución de la literatura académica identificada. El análisis permitió medir el impacto de los artículos publicados, el número de citas por año, el número de publicaciones ordenadas por revista y año de publicación, además de la evolución de estas publicaciones a lo largo del tiempo. Se eligió el agrupamiento basado en las características de la ketamina (estructura, mecanismos y uso) para el dolor oncológico. Solo se incluyeron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión (estudios en idioma español e inglés e intervención que involucre a humanos.). Durante la lectura de resúmenes y artículos completos, se excluyeron artículos que:

- Solo tenían la versión preimpresa;
- Artículos duplicados; o

- Estudios fuera del tema o que involucraran otras variables.

3.1.3 Evaluación

A partir de la muestra final se realizó un análisis de contenido en dos fases, método apropiado porque es un procedimiento sistemático y especializado para analizar el contenido de los documentos. En primer lugar, se realizó un análisis cuantitativo. Se utilizó Microsoft Excel para generar cuadros descriptivos, lo que ayuda a comprender el estado del arte. En este paso, presentamos los datos cuantitativos y características referentes a artículos publicados por año, principales revistas, métodos, ruta de administración, dosificación típica, biodisponibilidad, tiempo de comienzo, duración de la acción después de la dosificación, lugar del dolor oncológico, régimen de ketamina, seguimiento, resultados, comentarios, recomendaciones y nivel de evidencia.

Una vez realizados estos pasos, se realizó un análisis cualitativo mediante la lectura de los textos, cuya finalidad fue comprender mejor el contexto de los estudios basados en sus principales características. Este proceso requirió una lectura cuidadosa e iterativa realizada por el investigador. Además, se desarrolló una síntesis temática, en la que se detallaba las principales estructuras, elementos, mecanismos y otros aspectos de los artículos. Este proceso permitió discutir el tema desde un marco que relaciona la ketamina con el tratamiento del dolor oncológico, proporcionando una visión general y proponiendo una agenda de investigación: de esta última se propuso identificar vacíos y analizar el marco y las sugerencias de los autores. Por último, la realización de estos pasos permitió informar y difundir los resultados en las siguientes secciones.

3.2 Metodología empleada para el proceso de intervención clínica

3.2.1 Población de estudio

Se realizó un estudio con un enfoque de cohorte con placebo, aleatorizado y doble ciego, con la ayuda de información relevante recopilada de profesionales a cargo de

154 pacientes de una clínica del dolor en la ciudad de Ibarra. Estos fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación. En general, la edad de los participantes fue de 35 a 92 años, diagnosticados de cáncer en estado terminal, independientemente de la etapa clínica, tipo histológico, tamaño tumoral y estado ganglionar, sino donde la depresión y el dolor persistía significativamente por la enfermedad y/o terapéutica.

3.2.2 Criterios inclusión y exclusión

Los criterios empleados para la selección y elegibilidad de los participantes se describen a continuación:

3.2.2.1 Criterios de inclusión.

Los pacientes que se seleccionaron para esta investigación estuvieron dentro del cumplimiento de grado de inclusión propuesto en el estudio, es decir:

- 1) Personas mayores de 20 años.
- 2) Estadificación del cáncer en estado terminal.
- 3) Presencia con dolor crónico e incontrolable con relación a la enfermedad y/o tratamiento.
- 4) Tener un diagnóstico de trastorno depresivo.
- 5) Una puntuación ≥ 20 en la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

Se consideró el trastorno afectivo, pues, de acuerdo con Nayak *et al.* (180) y Vrinten (181) las personas con cáncer son más propensas a presentar ansiedad, depresión y otros trastornos afectivos, debido a que observan un aumento de la experimentación de síntomas y bajos resultados por parte de la interacción médica. Cabe señalar que estos criterios se seleccionaron con el objeto de determinar si la ketamina contribuye a reducir el dolor y la depresión en pacientes con cáncer.

3.2.2.2 Criterios de exclusión.

Para poder obtener una resolución significativa fue necesario excluir a los pacientes que presentaban algunos antecedentes, como:

- Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y epilepsia.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular, embarazo y/o psicosis activa.
- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo.
- Pacientes que presentaban incapacidad física o psíquica.
- Pacientes con una presión intracraneal e intraocular elevada.
- Pacientes con comorbilidades psiquiátricas, incluido el trastorno bipolar, discapacidad intelectual y personalidad antisocial.

3.2.3 Variables del estudio

El estudio consideró dos variables principales y dos secundarias, que se describen a continuación.

3.2.3.1 Variables principales

La variable principal de estudio fue el dolor crónico oncológico, considerado como un síntoma común y molesto en la mayoría de los pacientes con cáncer, pues a pesar de los modelos establecidos para el manejo de este tipo de dolor, más del 50% de los pacientes no obtienen un alivio adecuado del mismo, y este tratamiento insuficiente del dolor sigue siendo un problema generalizado en la gestión hospitalaria en todo el mundo (182).

Por otro lado, el dolor descontrolado a menudo resulta en un sufrimiento innecesario que puede tener un impacto en la calidad de vida e interferir con las actividades de la vida diaria, afectando incluso a funciones básicas como la independencia, movilidad, sexualidad y el sueño (183, 184). El dolor no controlado también disminuye la

capacidad de los pacientes para hacer frente a la enfermedad y puede interrumpir el tratamiento.

Por esos motivos, el dolor y el nivel de intensidad fueron evaluados en distintos tiempos: 15, 30, 60 y 120 minutos (incluye una valoración inicial). El instrumento empleado fue la Escala Visual Analógica del dolor (EVA) que viene siendo una prueba sencilla en la que los pacientes marcan dentro de una escala del 1 al 10 la intensidad del síntoma, donde 0 representaba “ningún dolor” y 10 representaba “un dolor incontrolable” (Anexo 1). Se consideró una respuesta eficaz si hay disminución en al menos 3 de la valoración inicial. Esta escala demuestra y evalúa la fiabilidad, eficacia, el grado de intensidad de dolor y su progreso en una terapéutica específica (185, 186). Por lo tanto, la aplicación de esta escala contribuyó a comparar el nivel de respuesta entre los tratamientos y la sintomatología (dolor oncológico).

Además, a los pacientes se les enseñó a llevar un diario del dolor, en el que se les pidió que llevaran un registro de su puntuación de dolor, sedación y efectos secundarios o reacciones adversas a los medicamentos todas las noches.

La segunda variable principal fue la depresión, la cual es considerada como uno de los problemas psicológicos más común en pacientes con cáncer (187). De hecho, estudios previos han informado que la prevalencia de trastornos depresivos entre pacientes con cáncer es de dos a tres veces mayor que la de la población general (188, 189). Esto ha demostrado que la depresión tiene consecuencias negativas tanto para el paciente durante su tratamiento, estancia hospitalaria, tasa de supervivencia y percepción subjetiva de los síntomas físicos, como para la familia (190, 191, 192).

Sin embargo, en la práctica clínica, la depresión en pacientes con cáncer sigue sin ser detectada. Algunos estudios indican que, en general, entre el 50% y el 60% de los pacientes con cáncer deprimidos no son reconocidos adecuadamente (193), y el problema es más evidente cuando la depresión resiste al tratamiento. Incluso para los pacientes que responden a los tratamientos antidepresivos estándar, existe un retraso significativo en el inicio del beneficio terapéutico, lo que aumenta aún más la carga de

la enfermedad y los riesgos de morbilidad y tendencias suicidas asociadas ⁽¹⁹⁴⁾. De hecho, aunque se han desarrollado pautas y recomendaciones recientes para ayudar a todos los profesionales de la salud a abordar las complicaciones de la depresión en el cáncer, la dificultad persiste tanto en la detección como en el tratamiento.

La evidencia sugiere que los efectos antidepresivos rápidos de la ketamina pueden proporcionar una alternativa factible y más segura en el tratamiento de trastornos afectivos. Por esta razón, la presente investigación evalúa la efectividad de la ketamina como antidepresivo en pacientes con cáncer. Para el diagnóstico se utilizaron las directrices del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), versión 5 (DSM-5), el cual indica que los pacientes deben tener un estado de ánimo depresivo o un nivel disminuido de interés o placer en las actividades durante al menos dos semanas. Además, deben estar presentes cuatro o más de los siguientes síntomas: cambio significativo de peso, hipersomnolia o insomnio, cambios psicomotores, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, falta de concentración o cognición y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Asimismo, se requirió que los participantes no hubieran respondido al menos a un ensayo de dosis y duración adecuadas de un medicamento antidepresivo.

Por otro lado, los pacientes fueron monitoreados durante al menos 6 horas en la unidad de investigación después de la administración, incluida la monitorización continua de los signos vitales (es decir, frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración y oximetría de pulso). En el protocolo original, los pacientes permanecían durante la noche en la unidad de investigación. Sin embargo, después de que se demostró la seguridad, se modificó el protocolo, permitiendo que los pacientes fueran dados de alta 6 horas después de la administración y posteriormente seguidos como pacientes ambulatorios. En este tiempo se evaluó el lapso promedio de respuesta, que incluía evaluaciones periódicas en intervalos de +30 min, +130 min, +230 min, +24 h, +48 h, +72 h y +7 días después de la administración del tratamiento.

3.2.3.2 *Variables secundarias*

En la presente investigación también se pudo registrar otras variables como:

- Efectos secundarios (mareos, sensación de vómito, alucinaciones, insomnio, otros).
- Características antropométricas, demográficas y etiología (edad, sexo, peso y tipo de cáncer).

3.2.4 *Administración, tratamientos y diseño del estudio*

Este estudio se basa en una intervención prospectiva de corte longitudinal, controlada con placebo y aleatorizada a doble ciego. A continuación, se describen las características de la investigación.

3.2.4.1 *Administración del medicamento.*

Teniendo en cuenta las recomendaciones de Shteamer *et al.* (195) y Bell *et al.* (117), se aplicó el tratamiento por vía intranasal. Por otro lado, se preparó la medicación conforme a los lineamientos del estudio y las directrices de Cohen *et al.* (196). En el caso de la valoración del efecto analgésico y antidepresivo, la ketamina se dosificó a 0,5 mg/kg peso por administración, a diferencia del placebo, el cual consistió en el primer estudio de intervención (efecto analgésico) en 1 ml de solución salina (0,9% NaCl) juntamente con la morfina, mientras en el segundo estudio (efecto antidepresivo) la formulación consistió en un 1 ml de NaCl al 0,9% enmascarado con un agente secuestrante de sabor amargo para simular el sabor del medicamento. En ambos casos, la aplicación del tratamiento se realizó cada 6 horas, durante los 3 días que duró la intervención.

La selección de la vía intranasal se justifica por su fácil administración, no invasiva, su alta y rápida absorción (5–10 min) y la buena biodisponibilidad del fármaco (25–50 %).

3.2.4.2 Asignación de tratamiento, aleatorización y doble ciego

El diseño del estudio incluyó asignar un número a cada sujeto que participaba en la intervención y aplicar una tabla de números aleatorios para formar dos grupos de investigación, a saber: A y B. Para ambos casos – efecto analgésico y antidepresivo – la forma de aplicación fue la misma. Solo en el caso de la valoración del efecto antidepresivo, el placebo se combinó con un agente enmascarante (Cuadro 6).

Cuadro 6. Asignación de tratamiento a los participantes

Efecto analgésico	Efecto antidepresivo
Grupo A: Ketamina + morfina	Grupo A: Ketamina
Grupo B: Placebo + morfina	Grupo B: Placebo + agente enmascarante

Por otra parte, el administrador del estudio, que no estaba involucrado en la ejecución del mismo, generó una lista aleatorizada, asignó el tratamiento a los sujetos y preparó las dosis de ketamina y la solución salina en dispositivos de pulverización nasal correctamente etiquetadas. Los medicamentos se prepararon el día de la aplicación y se entregó al equipo de investigación antes de su administración. El estudio se planteó con un diseño doble ciego para el tratamiento con ketamina y placebo en ambos casos, es decir, hasta que se recopilaron todos los datos, el equipo de investigación, así como los participantes, desconocían las sustancias aplicadas en el estudio. La investigación se controló de forma independiente y el análisis de los datos se realizó después de que el administrador presentó el informe final para garantizar que se cumplieran todos los requisitos de buenas prácticas clínicas.

Para ayudar a enmascarar el sabor del placebo, se agregó un agente amargo a la formulación. La aplicación del tratamiento se la realizó cada 6 horas, durante los 3 días que duró la intervención.

Para evaluar el efecto antidepresivo se asignó a los mismos grupos un tratamiento (Grupo A: Ketamina y Grupo B: Placebo más agente enmascarante). La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Anexo 2). En ambos casos (efecto analgésico y antidepresivo) la seguridad y tolerabilidad que se valoró mediante el reporte de eventos adversos emergentes del tratamiento antes y después de la dosificación.

Además, se realizó una búsqueda activa de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ambos grupos de intervención, con la definición y clasificación que establece la OMS-OPS en el proceso de farmacovigilancia y la conducta a seguir. Así:

- RAM leve: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento.
- RAM moderada: manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento.
- RAM grave: las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

3.2.5 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales

Los riesgos conocidos y potenciales son los descritos con relación a los efectos adversos y reacciones indeseables de la ketamina, que conforme a la evidencia consultada son dosis dependientes. En uso subanestésico a corto plazo, condiciones en las que se utilizó la ketamina en el presente estudio, se han reportado con menor frecuencia los efectos psicomiméticos (disforia, alucinaciones, pesadillas, y sueños vívidos), visión borrosa y diplopía. Con mayor frecuencia se han descrito náuseas y vómitos. Todos ellos desaparecen al suspender la medicación.

Las contraindicaciones del tratamiento con ketamina son:

1. Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y epilepsia.
2. Pacientes con hipersensibilidad al principio activo.
3. Enfermedad cardiovascular mal controlada, embarazo, psicosis activa.
4. Enfermedad hepática grave.
5. Presión intracraneal elevada y presión intraocular elevada.
6. Abuso de sustancias psicoactivas.

Los beneficios, dadas las propiedades farmacológicas de la ketamina, están relacionados con el alivio del dolor oncológico y problemas adicionales, como la ansiedad, depresión, insomnio e ideas suicidas que son frecuentes en este tipo de pacientes. Además, la evidencia actual describe efectos inmunomoduladores beneficiosos, como es el efecto antiinflamatorio (137, 197).

- Beneficio social: El dolor es uno de los síntomas que mayormente influye en la calidad de vida percibida por los pacientes, por lo que su adecuado manejo impactará positivamente en la misma.
- Beneficio científico: El desarrollo de nuevas evidencias científicas favorecerá el uso de la ketamina en el manejo del dolor oncológico como una alternativa adyuvante a los opioides.
- Beneficio económico: El uso de la ketamina es menos costoso frente al de los opioides en la presentación actualmente disponible.

3.2.6 *Análisis estadístico*

Los datos se evaluaron mediante análisis estadístico no paramétrico para ambas intervenciones (efecto antidepresivo y analgésico). Las variables categóricas se compararon mediante tablas de frecuencia, análisis bivariado y gráficos de barras y dispersión. Se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon para calcular las diferencias significativas entre las dos puntuaciones (A y B) de la EVA y la MADRS.

La significancia se aceptó en $p < 0,05$. Los datos cuantitativos se expresan como media \pm DE, mientras que las variables categóricas como recuentos de frecuencias y porcentajes. Se empleó el software estadístico R, en la versión 4.1.0.

3.2.7 Consideraciones éticas

El estudio realizado se llevó a cabo ateniéndose a los principios éticos para la investigación médica humana contemplados en la última Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM), de octubre de 2013. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad Técnica del Norte (Ibarra, Ecuador) (Anexo 3). Dado que, la información se recopiló en pacientes con dolor crónico por cáncer, fue necesario aplicar elementos bioéticos de confidencialidad y anonimato durante todo el desarrollo. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado oral y escrito antes de participar en el estudio (Anexo 4). Cada participante recibió suficiente información sobre el estudio, es decir, objetivo, métodos, riesgos, beneficios, entre otros aspectos; además se explicó su derecho a participar o no participar y retirar su consentimiento en cualquier momento sin someterlo a represalias.

Además, para la realización del estudio se tomaron en consideración las siguientes leyes y normas ecuatorianas:

- Se cumplió con la normativa del Ministerio de Salud Pública ecuatoriana para la autorización de estudios clínicos a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.
- Se aplicó lo estipulado en la Ley de Derechos y Amparo del Paciente del Registro Oficial Suplemento 626 de 3 de febrero de 1995, de acuerdo con su última modificación de 22 de diciembre de 2006.
- Se proporcionó información de control al CEISH, en especial sobre todo acontecimiento adverso grave mientras duro el ensayo, y una vez concluido se presentó un informe final con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

- Se tomó en cuenta toda clase de precauciones para resguardar la participación, la intimidad y confidencialidad de la información personal, a través del acceso exclusivo a datos pertinentes y bajo una autorización expresa de consentimiento informado de manera voluntaria y libre.
- Todas las personas que participaron en la investigación médica fueron informadas sobre los resultados generales del estudio.

4. RESULTADOS

El cáncer es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Pero además de los desafíos que puede representar para un país y su sistema de salud pública, existen otra serie de problemas asociados a esta patología, como el tratamiento de los síntomas. De hecho, como se explicó en los capítulos anteriores, el manejo deficiente de los síntomas puede provocar complicaciones en las actividades de la vida diaria de los pacientes con cáncer y, si bien el tratamiento puede ayudar a reducir el sufrimiento y mejorar la calidad de vida, aún existen algunos síntomas que son difíciles de tratar, como pueden ser el dolor y los trastornos afectivos.

En este contexto, la necesidad de encontrar y aplicar nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida de esta población ha creado nuevas expectativas de búsqueda para contrarrestar estos efectos, ya que muchos de los tratamientos utilizados actualmente se utilizan cuando los pacientes desarrollan resistencia a los medicamentos o estos son ineficaces frente a la sintomatología. Por este motivo se han venido investigando nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos. Uno de ellos la ketamina, que por sus propiedades farmacológicas (amnésicas, analgésicas, disociativas y sedantes) puede actuar reduciendo el dolor y controlando otros síntomas, como los trastornos del humor. De hecho, durante la última década, los investigadores han explorado varias estrategias clínicas nuevas de la ketamina, como pueden ser su uso en regímenes analgésicos de dosis bajas para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a intenso, en la enfermedad reactiva de las vías respiratorias, como potente y rápido agente antidepresivo, como terapia adyuvante en bloqueos nerviosos anestésicos locales, o como sedante, entre otros, y aunque no hay pruebas clínicas sólidas que respalden su uso, un gran número de médicos utilizan dosis bajas de ketamina como analgésico o antidepresivo en base a las observaciones de sus efectos positivos durante el tratamiento.

Por estos motivos, en la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio intervencionista de diseño prospectivo, de corte longitudinal, aleatorizado, controlado

con placebo y bajo diseño doble ciego, para evaluar el efecto analgésico y antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo y tratamiento del dolor crónico oncológico. Además, se realizó una revisión sistemática de la literatura existente sobre las diversas aplicaciones de la ketamina, sus beneficios, recomendaciones, dosis y riesgos para el tratamiento del dolor oncológico en diversos entornos clínicos.

Los resultados obtenidos de la presente investigación derivaron en tres artículos, los cuales se presentan como los principales hallazgos generados en esta tesis doctoral:

Artículo 1: Ketamina en el manejo del dolor oncológico / Ketamine in oncological pain management [*MediSur*, 2022].

Artículo 2: Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico/ Analgesic effect of intranasal ketamine in the treatment of chronic cancer pain [*MediSur*, 2022].

Artículo 3: Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal / Antidepressant effect of intranasal ketamine in the palliative care of terminally ill cancer patients [*Archivos de Medicina*, 2022]

El cuadro 7 muestra el factor de impacto y la fecha de publicación de cada artículo derivado de este estudio.

Cuadro 7. Datos de los artículos científicos que contribuyen la tesis doctoral.

Título del artículo	Revista	Factor de impacto JCR	Cuartil JCR	Autores	DOI	Datos de Publicación
Ketamina en el manejo del dolor oncológico.	<i>Medisur</i>	0,01	Q4	González-Pardo G, Báez-Morales WE, López-Muñoz F	http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/articulo/view/5451	2022; 20: 918-928
Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico.	<i>Medisur</i>	0,01	Q4	González Pardo G, González-Longoria L, López-Muñoz F	http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/articulo/view/5251	2022; 20: 487-495
Efecto antidepresivo de la Ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal.	<i>Archivos de Medicina (Manizales)</i>	0,01	Q4	González Pardo G, González-Longoria L, López-Muñoz F	-	Aceptado (pendiente de publicación)

4.1 ESTUDIO 1: Ketamina en el manejo del dolor oncológico

RESUMEN

Fundamento: la creciente demanda de nuevos analgésicos y sustancias neuromoduladoras en general para el tratamiento del dolor, hace necesario estandarizar el uso de estos. En el caso de la ketamina, la mayoría de las investigaciones giran en torno a su uso en el abordaje de los dolores agudos en situaciones de emergencias médicas.

Objetivo: realizar una revisión de la literatura científica actual sobre las potencialidades de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, con diseño no experimental, longitudinal, el cual, mediante la revisión documental en torno al tema de la ketamina en el manejo del dolor oncológico, permitió desarrollar una revisión sistemática de artículos científicos publicados en el período 2010-2019. Para ello fue aplicada la metodología Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, según la cual fue desarrollado el proceso de extracción, búsqueda y elegibilidad de los artículos.

Resultados: de un total de 250 artículos encontrados en la búsqueda inicial, fueron seleccionados 6, al considerar los criterios de selección muestral. Los que más se relacionaron con la salida de artículos, fueron el efecto de solapamiento y el temporal. Se obtuvieron respuestas positivas por cualquier vía de administración de la ketamina, excepto la tópica, variante aplicada precisamente en el estudio de mayor alcance.

Conclusión: conforme a la evidencia analizada en el presente trabajo, en tres de los seis estudios evaluados no se confirma la efectividad de la ketamina. No obstante, en dosis subanestésica aún podría considerarse su uso para el manejo del dolor oncológico.

Palabras clave: ketamina, dolor en cáncer, manejo del dolor

ABSTRACT

Background: The growing demand for new analgesics and neuromodulatory substances in general for the treatment of pain, makes it necessary to standardize their use. In the case of ketamine, most research revolves around its use in treating acute pain in medical emergencies.

Objective: to carry out a review of the current scientific literature on the potentialities of ketamine in the treatment of cancer pain.

Methods: a descriptive study was carried out, with a non-experimental, longitudinal design, which, through a documentary review on the subject of ketamine in the management of cancer pain, allowed the development of a systematic review of scientific articles published from 2010 to 2019. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses methodology was applied, according to which the extraction, search and eligibility process of the articles was developed.

Results: of a total of 250 articles found in the initial search, 6 were selected, considering the sample selection criteria. The ones that were most related to the output of articles were the overlap effect and the temporal effect. Positive responses were obtained by any route of administration of ketamine, except topical, a variant applied precisely in the largest study.

Conclusion: according to the evidence analyzed in this study, the effectiveness of ketamine is not confirmed in three of the six studies evaluated. However, in subanesthetic doses, its use could still be considered for the management of cancer pain.

Key words: ketamine, cancer pain, pain management

INTRODUCCIÓN

Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha estimado en el 2020 poco más de 19 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, cifra donde América Latina y el Caribe aportan el 7,6 %.⁽¹⁾

El dolor oncológico es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, padecido por alrededor del 69 % de ellos. Este puede ser de tipo nociceptivo somático o visceral, neuropático y mixto.⁽²⁾ Las causas del dolor oncológico pueden ser diversas y sus manifestaciones localizarse indistintamente en el organismo, donde la invasión tumoral por lo general se produce inicialmente en las estructuras cercanas, dentro de las que se pueden mencionar: los elementos vasculares y nerviosos; intestinos; vísceras huecas y macizas; y el componente óseo, entre otros. El inadecuado manejo del dolor incide en la calidad de vida, y trae aparejado visitas permanentes a los servicios sanitarios, con altos costos en general.⁽³⁾ Es por eso que se precisa de una evaluación individualizada y sistemática de la situación clínica y psicológica del paciente, con el objetivo de mejorar su estado físico y emocional; crear un clima favorable de interrelación y empatía que permita proporcionar suficiente información personalizada y concisa. Si el paciente se involucra asumiendo una actitud positiva, la respuesta al tratamiento será más eficaz.

Históricamente se han empleado numerosos procedimientos terapéuticos de diversa naturaleza para aliviar el dolor oncológico. La OMS estableció la escalera de tres pasos para aliviar el dolor del cáncer en adultos: paso 1) Para dolor persistente leve, analgésicos no opioides (AINES y paracetamol); paso 2) Para dolor moderado, analgésicos opioides suaves (tramadol, codeína); y paso 3) Para dolor moderado a severo, analgésicos opioides fuertes, de los cuales la morfina es el prototipo.⁽⁴⁾

El Comité de Expertos de la OMS en drogodependencia (2015) identificó a la ketamina como un medicamento tanto anestésico como analgésico, el cual sigue siendo importante a escala global, dado su perfil de seguridad y costo conveniente.⁽⁵⁾ La

ketamina ha demostrado ser una droga multiuso, que en dosis bajas presenta efectos analgésicos y antidepresivos; ⁽⁶⁾ y la literatura soporta su uso como una buena opción no opiodea para el manejo del dolor de diferente origen, ^(7,8,9) sin deteriorar funciones respiratorias y hemodinámicas; pero al ser catalogado todavía como un anestésico, las políticas de uso y protocolos deben ser desarrolladas por las instituciones de salud. ⁽¹⁰⁾ Por sus propiedades farmacodinámicas, cada vez más es empleada fuera del campo quirúrgico, y se aplica en el manejo del dolor agudo y crónico. ⁽¹¹⁾ La preocupación proviene de sus efectos secundarios potenciales, principalmente hipertensión arterial y los psicomiméticos, como trastornos visuales y auditivos que alteran la percepción del entorno, encontrados principalmente durante la administración intravenosa y por tiempos prolongados. ⁽³⁾

La creciente demanda de nuevos analgésicos y sustancias neuromoduladoras en general para el tratamiento del dolor hace necesario estandarizar el uso de estos, así como potenciar el desarrollo de nuevas fórmulas de utilización para los fármacos clásicos. ⁽¹²⁾

En Ecuador, los estudios clínicos sobre la ketamina resultan escasos, en particular sobre su utilización en el tratamiento del dolor oncológico. Por lo general, las investigaciones sobre este tema giran en torno a su uso en el tratamiento de los dolores agudos en las emergencias médicas. Por su parte, la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública del Ecuador estableció en 2017 el uso de ketamina levógira como analgésico para el dolor oncológico refractario, bajo supervisión de un especialista en el alivio del dolor o en medicina paliativa. ⁽¹³⁾

Así, puede constatarse la pertinencia e importancia de profundizar en las investigaciones sobre el tema. Por lo antes expuesto, el presente trabajo puede contribuir a la puesta en práctica de la ketamina como analgésico válido a considerar dentro de las opciones terapéuticas. ⁽¹⁴⁾ Por ello, el objetivo es realizar una revisión de la literatura científica actual sobre las potencialidades de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, con diseño no experimental, longitudinal, el cual, mediante la revisión documental en torno al tema de la ketamina en el manejo del dolor oncológico, permitió desarrollar una revisión sistemática de artículos científicos publicados en el período 2010-2019. Para ello fue aplicada la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), según la cual fue desarrollado el proceso de extracción, búsqueda y elegibilidad. Los criterios de inclusión se establecieron con base en la guía PICOS (pacientes, intervenciones, comparación y resultados):

Pacientes: de ambos sexos, mayores de 20 años, con dolor oncológico en cualquier órgano o parte del cuerpo.

Intervenciones: basadas en el uso de ketamina en uno o más grupos de pacientes con dolor oncológico.

Comparación: estudios donde se compararon dos grupos; o donde no se estableció comparación.

Resultado: debieron plantear el efecto observado con el uso de ketamina.

Diseño de los estudios: artículos originales, en los cuales se evaluó eficacia del uso de ketamina en el manejo del dolor oncológico.

Criterio temporal para la selección de estudios: publicados entre 2010 y 2019.

Criterio lingüístico: estudios publicados en español o inglés.

Criterio de salida: registro de un mismo artículo en más de una base de datos.

Las fuentes de información utilizadas: Medline, Embase, Cochrane, Pubmed, Scielo, Evidentia y Dialnet. Como términos de búsqueda, se emplearon los descriptores: KETAMINA (KETAMINE), DOLOR ONCOLÓGICO (CANCER PAIN), y MANEJO DEL DOLOR (PAIN MANAGEMENT); además del conector booleano AND.

Para la selección de los estudios, realizada por dos investigadores que evaluaron de forma independiente los resultados de la búsqueda, se siguieron los siguientes criterios: Inicialmente, la búsqueda abarcó ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistémicas y narrativas, y guías clínicas, entre otros publicados a texto completo en el rango de tiempo establecido. Después de ajustar la duplicación, se procedió a la extracción de datos (lista de extracción), o sea, los artículos fueron sometidos a los criterios de elegibilidad ya descritos. En este momento se registraron los siguientes datos: autor, año de publicación, contexto del estudio (país), tipo de estudio, edad de los sujetos, régimen de ketamina, seguimiento, diseño y principales resultados.

Ya eliminados los registros duplicados, se recuperaron 190 artículos (elegibles), los cuales fueron sometidos al proceso de extracción según los criterios de inclusión antes mencionados. Resultaron seis ^(15,16,17,18,19,20) los registros que finalmente fueron evaluados para dar cumplimiento al objetivo del trabajo. (Fig. 1).

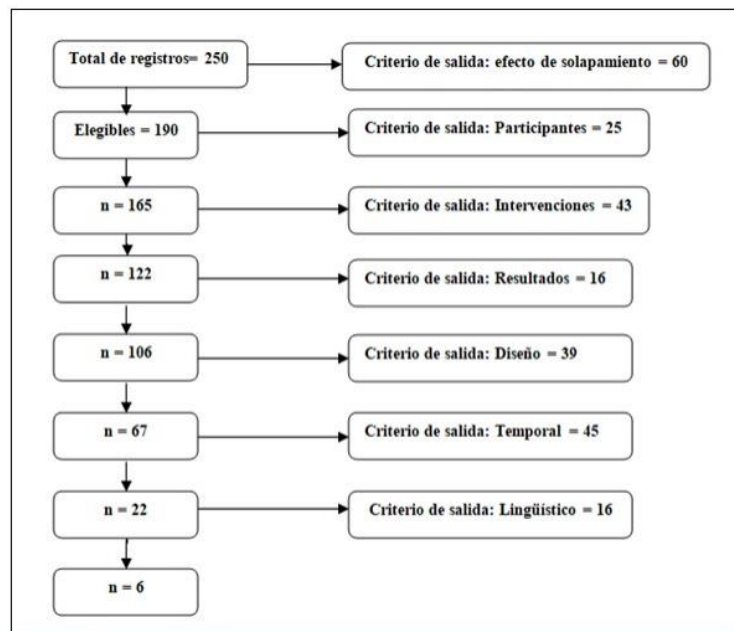


Figura 1. Diagrama de flujo de los documentos incluidos en la revisión sistemática

RESULTADOS

De un total de 250 artículos encontrados en la búsqueda inicial, fueron seleccionados 6, al considerar los criterios de selección muestral. Los criterios que más se relacionaron con la salida de artículos, fueron el efecto de solapamiento y el temporal. (Fig. 1).

Aunque la búsqueda abarcó el periodo 2010-2019, los artículos objeto de análisis se ubicaron entre los años 2011 y 2017, y siempre en contextos de países desarrollados: 2 en Estados Unidos, 2 en España, uno en Francia y uno en Australia. Todos ellos sumaron un total de 742 pacientes estudiados.

De los estudios revisados, 3 usaron KTM combinada con otro fármaco (amitriptilina, fentanilo y morfina respectivamente); y en 3 emplearon placebo. El tiempo de seguimiento varió entre 6 semanas y 3 días. En general, las vías y regímenes de administración fueron variados, así como la eficacia en la analgesia. Se obtuvieron respuestas positivas por cualquier vía de administración, excepto la tópica (Gewandter, 2014), variante aplicada precisamente en el estudio de mayor alcance. (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos controlados aleatorios en el manejo del dolor oncológico con ketamina

Primer autor y año de publicación	Pacientes dolor oncológico cualquier órgano o parte del cuerpo	Intervención Régimen de Ketamina (KTM)	Seguimiento	Diseños	Resultados
Cortiñas, 2014 (35)	16 pacientes	8 pacientes: enjuagues de KTM (40 mg = 4 ml) durante 4-5 min y repeticiones cada 8 horas, 8 pacientes: KTM asociada fentanilo por vía transmucosa oral a dosis de 200 mcg	3 días	Estudio prospectivo. Aleatorización y Cegamiento no riguroso. El éxito del tratamiento se definió como un alivio del dolor superior a un 75% en una escala visual analógica (EVA) respecto al EVA basal. El control parcial analgésico se definió como una disminución del dolor basal en un 25-75%.	La tasa de éxito del empleo de enjuagues de KTM fue del 50% (8/16 pacientes).
Gewandter, 2014 (25)	462 (229 KTM y 233 placebo)	4gr de crema de KTM- amitriptilina dos veces por día, aplicados sobre la piel de las extremidades doloridas.	6 semanas	Estudio de fase III aleatorizado, controlado con placebo. Aleatorización y Cegamiento riguroso. Escala de calificación dolor de 0 [sin dolor] - 10 [el peor dolor].	El tratamiento con KTM no redujo significativamente el dolor en comparación con el grupo placebo (p = 0.400)
Salas, 2012 (36)	20 (11KTM y 9 placebo)	0.5 mg / kg por día hasta 1 mg / kg por día 2 d para el dolor persistente, por infusión intravenosa	48 horas	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Todos los pacientes recibieron morfina	No hay diferencia entre los grupos de tratamiento
Shillingburg, 2017 (37)	30 con mucositis por quimioterapia	KTM enjuague bucal, 20 mg / 5 ml, cuatro veces al día, cada 4 h por 3 días	3 días	Estudio prospectivo, fase II intervencionista, observacional.	Se logró una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor de 2 y 3 puntos después de 1 h y 3 días (p <0,0001, p = 0,0003 respectivamente).
Hardy, 2012 (38)	185	Infusiones subcutáneas KTM a tres niveles progresivos (100, 300 o 500 mg) por 5 días	5 días	Ensayo multicéntrico, escalada de dosis, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, fase III.	La ketamina no tiene un beneficio clínico neto cuando se usa como un complemento de los opioides como coanalgésico en el dolor del cáncer.
Benítez-Rosario, 2011 (39)	29	0,2 mg / kg / h	2 días	Estudio intervencionista observacional. No randomizado.	Infusión subcutánea de KTM y vía oral presentaron la misma respuesta: Intensidad del dolor disminuida de severo a sin dolor en 23 de 29 pacientes.

DISCUSIÓN

Como en cualquier revisión, este estudio estuvo limitado por el sesgo de publicación y la insuficiencia de estudios concluyentes de sustancial evidencia científica sobre el uso de la ketamina en el dolor oncológico. El análisis de los artículos permitió resumir información relevante sobre el uso de la ketamina, tales como características bioquímicas; farmacocinética y farmacodinámica; mecanismo molecular en el manejo del dolor; y concretamente sus particularidades en la práctica clínica.

Características bioquímicas de la ketamina

La ketamina es un derivado de la fenciclidina (PCP) que muestra una estructura quiral consistente en dos isómeros ópticos (enantiómeros S+ y R-), cuya fórmula química es $C_{13}H_{16}ClNO$ y peso molecular de 274,4. Actúa bloqueando selectivamente el canal del receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) involucrado en la transmisión y modulación del dolor, inhibiendo la afluencia de Ca^{2+} y la activación intracelular consecuente de segundos mensajeros, prostaglandinas y óxido nítrico. ^(21,22) El complejo receptor-canal NMDA se encuentra estrechamente ligado al desarrollo de la percepción central de la sensibilidad desde el cuerno dorsal de las neuronas que transmiten señales de dolor. Se ha documentado que el enantiómero S+ tiene mayores propiedades anestésicas y analgésicas, de hasta cuatro veces por sobre el enantiómero R-. En animales existe otro efecto analgésico de la ketamina a través del agonismo de los receptores opioides μ , δ y κ a dosis altas. ⁽²³⁾ Además de bloquear el canal receptor de NMDA, la ketamina tiene otras acciones, algunas de las cuales pueden contribuir a su efecto analgésico, efectos opioides y antiinflamatorios como la acción en otros canales de calcio, potasio y sodio (p. ej. HCN, AMPA), transmisión colinérgica, dopaminérgica y noradrenérgica, así como vías inhibitorias descendentes. ⁽²⁴⁾

Farmacocinética y farmacodinámica de la ketamina

La ketamina es hidro y liposoluble, lo que la convierte en un fármaco para administración por diferentes vías que incluyen la intravenosa, intramuscular,

insuflación / intranasal, inhalatoria, oral (elixir o pastillas compuestas), tópico ⁽²⁵⁾ y rectal. Según estas vías, la biodisponibilidad y dosificación es muy variable; alcanza su concentración máxima en promedio alrededor de los 15 minutos y con una vida media de 2 a 3 horas. ⁽²⁶⁾ (Tabla 2). En el estudio de Gewandter y colaboradores, de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y uso tópico de la ketamina en 462 sobrevivientes de cáncer, no se encontró ningún beneficio en el alivio del dolor secundario a neuropatía por quimioterapia. ⁽¹⁶⁾

Estas propiedades farmacocinéticas de la ketamina permiten una rápida y amplia distribución en todo el cuerpo y cruce de la barrera hematoencefálica. La ruta del metabolismo pasa a través de enzimas microsomales hepáticas, a expensas, principalmente, del citocromo P450, con aproximadamente 12 % restante unido a proteínas plasmáticas. El fármaco se metaboliza rápidamente a norketamina, hydroxynorketamina y dehydronorketamina. Norketamina es un metabolito activo que posee de un quinto a un tercio de la actividad en el receptor NMDA y 2R, 6R hidroxiketamina, siendo un inhibidor activo en la AMPA glutamato y subtipo $\alpha 7$ del receptor colinérgico nicotínico, lo que puede contribuir a los efectos antidepresivos. La excreción de la ketamina inalterada (4 %) y sus metabolitos se realiza a través de la orina. ⁽²²⁾

En cuanto a los efectos adversos y reacciones indeseables de la ketamina, la evidencia consultada concuerda que es dosis dependiente. ^(3,27) En uso subanestésico a corto plazo se reportan con menor frecuencia los efectos psicomiméticos (disforia, alucinaciones, pesadillas, y sueños vívidos), visión borrosa y diplopía; con mayor frecuencia náusea y vómito. ⁽²⁶⁾ Las secuelas de su uso a largo plazo no están bien definidas, pero los estudios consultados reportaron síntomas de deterioro cognitivo en memoria de trabajo y memoria a corto plazo. Así mismo, síntomas del tracto urinario inferior, como disuria, dolor suprapúbico y hematuria dolorosa; ^(14,28) y del tracto digestivo, se refieren dolor abdominal de variable intensidad y hepatotoxicidad. ⁽²⁹⁾ No está claro por qué las sustancias disociativas – como la ketamina – son adictivas; ello puede ser atribuible a las sensaciones agradables resultantes de su uso, así como al hecho de que la actividad de la dopamina aumenta con la administración de ketamina,

aunque se desconoce aún su mecanismo exacto, pero tal vez se deba a la liberación de dopamina de los sitios de almacenamiento. ⁽¹⁴⁾ (Tabla 2).

Tabla 2 . Farmacocinética de ketamina para diferentes vías de administración

Ruta de Administración	Dosificación típica	Biodisponibilidad (%)	Tiempo de Comienzo	Duración de la acción después de la dosificación
Intravenosa	1–4.5 mg / kg para la inducción de anestesia general; 1–6 mg / kg por hora para el mantenimiento de la anestesia; 0.5–2 mg / kg para 1-d paciente ambulatorio o 3 a 5-día paciente despierta hospitalizado ketamina. Infusiones en dolor crónico (dosis más altas ajustadas al efecto).de dosis más bajas); 0.2–0.75 mg / kg para analgesia de procedimiento, se puede repetir 0,1 mg / kg para la prueba de infusión IV; 5 a 35 mg / h Infusión continua para el dolor agudo traumático postoperatorio.1–7 mg / dosis de demanda mezclada con opioides en analgesia controlada por el paciente.	N/A	30 s	5-10 minutos para dosis en bolo
Intramuscular	2–4 veces la dosis IV; 5-10 mg / kg para anestesia quirúrgica; 0.4-2 mg / kg para analgesia de procedimiento; bolo y tratamiento dosis de 0,10 a 0,5 mg / kg para el dolor crónico.	75–95	2–5 min	30–75 min
Intranasal	0.2–1 mg / kg para el dolor crónico y la sedación; 3-6 mg / kg para Analgesia procedimental y premedicación anestésica.	25–50	5–10 min	45–120 min
Subcutánea	0.1–1.2 mg / kg por hora para el dolor crónico; bolo y tratamiento dosis de 0,10 a 0,6 mg / kg.	75–95	10–30min	45–120 min
Oral	0.3–1.25 mg / kg para el dolor crónico; Hasta 3 mg / kg para procedimiento analgésico y premedicación anestésica.	10–20	5–20 min	2–4 h
Rectal	5-10 mg / kg para la premedicación de anestesia y analgesia de procedimiento.	25–30	5–15 min	2–3 h
Tópica	1% -10% de crema para el dolor crónico.	<5	<2 d	NA

Fuente: Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(5):521-43

Mecanismo molecular de la ketamina en el manejo del dolor

En la investigación del dolor crónico se han descrito varios procesos fisiológicos como la pérdida de las vías descendentes inhibitorias de señales dolorosas (umbral del dolor), activación de células inmunes en la espina dorsal, liberación de citoquinas inflamatorias, cambios funcionales en la actividad neuronal (neuroplasticidad) y fosforilación y regulación de receptores nicotínicos. Algunos de estos procesos se han visto modulados por la ketamina como parte de sus propiedades analgésicas. Un proceso crítico en el dolor crónico son los cambios neuronales frente a la sensibilización, tanto central como periférica, donde las neuronas experimentan cambios de acoplamiento al dolor en presencia, intensidad, duración y frecuencia, relacionados con los receptores nicotínicos. El bloqueo de ketamina de la corriente de estos receptores puede, por lo tanto, atenuar la inducción de la plasticidad sináptica y la prevención de los cambios funcionales en las neuronas centrales asociados con el mantenimiento de los estados de dolor crónico. ⁽³⁰⁾

El complejo receptor-canal NMDA está estrechamente involucrado en el desarrollo de la sensibilización central proveniente de la vía dorsal de las neuronas de la médula espinal que transmiten las señales del dolor. La ketamina inhibe selectivamente este receptor, aunque también se enlaza a un segundo sitio asociado a la membrana que disminuye la frecuencia de apertura del canal. En los potenciales normales de membrana en reposo, el canal está bloqueado por el magnesio. Cuando el potencial de membrana en reposo se modifica como resultado de una excitación prolongada, el canal se desbloquea y el calcio se mueve hacia la célula. Esto conduce a la hiperexcitabilidad neuronal y resulta en hiperalgesia y alodinia; y una reducción en la capacidad de respuesta a los opioides. Estos efectos probablemente estén mediados por la formación intracelular de óxido nítrico y monofosfato de guanosina cíclica.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, se reporta que la ketamina tiene propiedades inmunomoduladoras igual que la morfina, que afectan a las células inmunitarias, incluidos macrófagos, células T y natural killer; ello suprime directamente la producción de citoquinas proinflamatorias en la sangre; y evita la

producción inducida por lipopolisacáridos de TNF-a, IL-6 y IL-8. Se concluye que, como la morfina, la ketamina suprimió de forma dependiente a la dosis la IL-2 y IFN- γ de los linfocitos T activados en pacientes con dolor refractario por cáncer, *in vitro*.
(31,32)

Ketamina en la práctica clínica del dolor oncológico

El tratamiento del dolor oncológico ha pasado por varios estudios clínicos, y probado diversos agentes analgésicos, desde AINEs hasta antidepresivos y opioides; y son estos últimos los de elección. Independientemente del tratamiento, la eficacia es limitada, con solo 30 a 40 % de los pacientes que muestran una respuesta adecuada en el alivio del dolor. En las últimas décadas la ketamina en dosis subanestésicas se está utilizando fuera de su indicación oficial como anestésico exclusivamente, para coadyuvar el tratamiento del dolor moderado a severo, ^(33,34) incluyendo el que se presenta en pacientes con cáncer, algunas veces agregando benzodiazepinas y/o agonistas α_2 -adrenérgicos para minimizar los efectos psicotrópicos de agitación, alucinaciones y ataques de pánico causados por la ketamina, aunque estos son dosis dependientes. ⁽³⁵⁾ Según los últimos estudios realizados por la American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), la American Academy of Pain Medicine (AAPM), y la American Society of Anesthesiologists (ASA), se han determinado pautas de consenso sobre el uso de la ketamina en el manejo del dolor crónico. ⁽²⁶⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones de ASRA/AAPM/ASA para infusiones de ketamina para el dolor crónico

Categoría de la recomendación	Recomendación	Nivel de evidencia*
Indicaciones	(1) Para el dolor de la lesión de la médula espinal, hay evidencia débil para apoyar mejora a corto plazo.	(1) Grado C, baja certeza.
	(2) En SDRC**, hay evidencia moderada para apoyar la mejora por hasta 12 semanas.	(2) Grado B, certeza baja a moderada.
	(3) Para otras condiciones de dolor como el dolor neuropático mixto, fibromialgia, dolor por cáncer, dolor isquémico, dolor de cabeza y dolor espinal, hay evidencia débil o nula de mejoría inmediata.	(3) Grado D, baja certeza.
Rango de dosificación y dosis respuesta	(1) Bolo: hasta 0,35 mg / kg.	(1) Grado C, baja certeza.
	(2) Infusión: 0,5 a 2 mg / kg por hora, aunque las dosis hasta 7 mg / kg por hora se han utilizado con éxito en casos refractarios en UCI.	(2) Grado C, baja certeza.
	(3) Hay evidencia de una relación dosis-respuesta, dosis más altas proporcionan más beneficios. Las dosis totales de al menos 80 mg infundidos durante un período de > 2 h.	(3) Grado C, baja certeza.
Contraindicaciones relativas	(1) Enfermedad cardiovascular mal controlada, embarazo, psicosis activa.	(1) Grado B, baja certeza.
	(2) Enfermedad hepática grave (evitar), enfermedad hepática moderada (precaución).	(2) Grado C, baja certeza.
	(3) Presión intracraneal elevada, presión intraocular elevada.	(3) Grado C, baja certeza.
	(4) Abuso de sustancias activas.	(4) Grado C, baja certeza.
Papel del antagonista del receptor de NMDA vía oral como tratamiento de seguimiento	(1) Ketamina oral o dextrometorfano y ketamina intranasal se puede probar en lugar de infusiones en serie en los respondedores.	(1) Grado B, baja certeza para preparaciones orales, moderada certeza para ketamina intranasal.
Pruebas de preinfusion	(1) No se requieren pruebas para individuos sanos.	(1) Grado C, baja certeza.
	(2) En individuos con sospecha o en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, el ECG de base debe utilizarse para descartar cardiopatía isquémica mal controlada.	(2) Grado C, baja certeza.
	(3) En individuos con disfunción hepática basal o con riesgo de hepatotoxicidad (por ejemplo, abusadores de alcohol, personas con hepatitis crónica), y aquellos que se espera que reciban altas dosis de ketamina en intervalos frecuentes, pruebas de función hepática basales y postinfusión, debe ser considerado caso por caso.	(3) Grado C, baja certeza.
Respuesta positiva	(1) Una respuesta positiva debe incluir medidas objetivas de beneficio además de la satisfacción, como una disminución del 30% en la puntuación del dolor o medidas validadas comparables para diferentes condiciones (por ejemplo, Índice de discapacidad de Oswestry para el dolor de espalda).	(1) Grado C, certeza de baja a moderada.
Personal y seguimiento	(1) Clínico supervisor: un médico experimentado con ketamina (anestesiólogo, médico de cuidados críticos, médico del dolor) que está certificado en SVCA y entrenado en la administración de sedación moderada.	(1) Grado A, baja certeza.
	(2) Administrador clínico: enfermera registrada o asistente médico que hayan completado la formación formal en administración segura de sedación moderada.	(2) Grado A, baja certeza.
	(3) Ajuste: en dosis superiores a 1 mg / kg por hora, debe ser controlada y disponer de medicamentos y equipos de reanimación e inmediata y personal capacidad en emergencias, aunque esta dosis puede variar basado en características individuales.	(3) Grado A, baja certeza.

*La evidencia fue evaluada acorde al US Preventive Services Task Force grading of evidence, atendiendo a la magnitud y certeza de los beneficios.
SDRC: síndrome de Dolor Regional Complejo - SVCA: Soporte Vital Cardíaco Avanzado.
Fuente: Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg.Anesth Pain Med. 2018;43(5):521-46

Conforme a la evidencia analizada en el presente trabajo, en tres de los seis estudios evaluados no se confirma la efectividad de la ketamina. No obstante, en dosis subanestésica aún podría considerarse su uso para el manejo del dolor oncológico, toda vez que los estudios clínicos desarrollados hasta la presente fecha han manejado poblaciones pequeñas y contextos muy variados, tanto en lo referente a las características del paciente, como a los instrumentos y modos de evaluar el dolor percibido, las vías y regímenes de administración; por tanto, los resultados pueden cambiar a medida que surja una mejor evidencia. Las decisiones sobre las indicaciones de la ketamina, el entorno, parámetros a utilizar, cómo controlar sus efectos y minimizar los riesgos en el manejo del dolor oncológico, deben hacerse de manera individualizada y considerando la triada de la intervención basada en la evidencia: soporte de la mejor evidencia científica disponible, experiencia clínica de los profesionales y los valores del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer WHO. All cancers [Internet]. Lyon: Cancer Today-IARC; 2018. [cited 15 Feb 2022] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
2. Singh V, Gillespie T, Harvey D. Intranasal Ketamine, and Its Potential Role in Cancer-Related Pain. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(3): 390-401.
3. Allen CA, Ivester JR. Ketamine for Pain Management – Side Effects & Potential Adverse Events. *Pain Manag Nurs*. 2017; 18(6): 372-7.
4. World Health Organization. Palliative care [Internet]. Geneva: WHO; 2022. [cited 15 Feb 2022] Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
5. Murillo M, Valentín V. Diagnóstico y tratamiento del dolor oncológico. Atención primaria [revista en Internet]. 2018; 40(1): [aprox. 2p]. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-atencion-primaria-27-articulo-diagnostico-tratamiento-del-dolor-oncologico-13114332>.
6. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, Liu Y. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2017; 8(2): 2356-60.
7. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discov Today*. 2014; 19(2): 1848-54.
8. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6(6): CD003351.
9. Chen L, Malek T. Follow me down the K-hole: ketamine and its modern applications. *Crit Care Nurs Q*. 2015; 38(2): 211-6.
10. Tyler MW, Yourish HB, Ionescu DF, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chem Neurosci*. 2017; 8(6): 1122-34.
11. Castañeda AM, Choi JK, Lee CS, Oh E, Kim Y, Moon JY, et al. Ketamine infusion therapy for chronic pain management in South Korea: A national survey for pain physicians with a narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(32): e11709.

12. Carrillo O, Medina PJ. Entendiendo el concepto de dolor refractario a opioides. *Rev Mex Anesthesiol* [revista en Internet]. 2017 [cited 15 Feb 2022]; 40(2): [aprox. 26p]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma172d.pdf>.
13. Ministerio de Salud Pública. Tratamiento del dolor oncológico en adultos. Guía de práctica Clínica [Internet]. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017. [cited 15 Feb 2022] Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/06/Dolor-oncológico-GPC-final-12-12-2016-1.pdf>.
14. Sassano S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016; 33(8): 718-27.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008.
16. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2014; 22(7): 1807-14.
17. Salas S, Frasca M, Planchet B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med*. 2012; 15(3): 287-93.
18. Shillingburg A, Kanate AS, Hamadani M, Wen S, Craig M, Cumpston A. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash. *Support Care Cancer*. 2017; 25(7): 2215-9.
19. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2012; 30(29): 3611-7.
20. González R, Riquelme A, Toloza C, Reyes R, Seguel E, Stockins A, et al. Benítez MA, Salinas A, González T, Ferial M. A strategy for conversion from

- subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41(6): 1098-105.
21. Jonkman K, van der Schrier R, van Velzen M, Aarts L, Olofsen E, Sarton E, et al. Differential role of nitric oxide in the psychedelic symptoms induced by racemic ketamine and esketamine in human volunteers. *Br J Anaesth.* 2018; 120(5): 1009-18.
 22. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2016; 37(7): 865-72.
 23. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(9): 1059-77. 24.
 24. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 50(2): 268-78.
 25. Mercadante S. Topical amitriptyline and ketamine for the treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(11): 1249-53.
 26. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(5): 521-46.
 27. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med.* 2015; 16(2): 383-403.
 28. Xu J, Lei H. Ketamine-an update on its clinical uses and abuses. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(12): 1015-20.
 29. Wong GL, Tam YH, Ng CF, Chan AW, Choi PC, Chu WC, et al. Liver injury is common among chronic abusers of ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(10): 1759-62. e1.
 30. Iacobucci GJ, Visnjevac O, Pourafkari L, Nader ND. Ketamine: An Update on Cellular and Subcellular Mechanisms with Implications for Clinical Practice. *Pain Physician.* 2017; 20(2): E285-301.

31. Zhou N, Fu Z, Li H, Wang K. Ketamine, as adjuvant analgesics for patients with refractory cancer pain, does affect IL-2/IFN- γ expression of T cells in vitro?: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(16): e6639.
32. Hou M, Zhou NB, Li H, Wang BS, Wang XQ, Wang XW, et al. Morphine and ketamine inhibit immune function of gastric cancer patients by increasing percentage of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells in vitro. *J Surg Res*. 2016; 203(2): 306-12.
33. Winegarden J, Carr DB, Bradshaw YS. Intravenous Ketamine for Rapid Opioid Dose Reduction, Reversal of Opioid-Induced Neurotoxicity, and Pain Control in Terminal Care: Case Report and Literature Review. *Pain Med*. 2016; 17(4): 644-9.
34. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence?. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017; 11(2): 88-92.
35. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(2): 357-67.

4.2 ESTUDIO 2: Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico

RESUMEN

Fundamento: el dolor por cáncer sigue siendo difícil de tratar, especialmente cuando el paciente es resistente a los opioides. Cada vez más se buscan alternativas para contrarrestar y mejorar los síntomas provocados por la enfermedad. Uno de ellos es la ketamina, que actúa como antagonista de los receptores de N-metil-daspartato que se asocian como respuesta al dolor.

Objetivo: evaluar la eficacia de la respuesta analgésica al dolor oncológico con la administración intranasal de ketamina como adyuvante en el tratamiento farmacológico.

Métodos: investigación realizada en una clínica del dolor de Ecuador. Se realizó un estudio de cohorte con placebo, aleatorizado, a doble ciego. Se incluyeron 142 participantes. Se administraron dos tratamientos: ketamina y placebo intranasal, los cuales se usaron en combinación con morfina. Los participantes recibieron evaluaciones periódicas según la escala visual analógica del dolor, durante tres días consecutivos.

Resultados: la edad media fue de $69,11 \pm 9,77$ años. El carcinoma que se presentó con mayor frecuencia fue el tumor de cabeza pancreático (44,37 %). Hubo diferencias significativas entre los tratamientos administrados, los aspectos clínicos y el dolor ($p < 0,05$). Los pacientes que fueron tratados con ketamina tuvieron un efecto analgésico más relevante que los pacientes que recibieron el placebo. El principal efecto secundario fueron las náuseas (11,43 %).

Conclusiones: los pacientes tratados con ketamina experimentaron mejor analgesia que el grupo control. La ketamina representa una opción para el dolor en quien no responde al tratamiento convencional con opioides. Los efectos adversos pueden ser un limitante para su aplicación en algunos pacientes.

Palabras clave: ketamina, absorción nasal, dolor crónico, dolor en cáncer

ABSTRACT

Background: cancer pain remains difficult to treat, especially when the patient is resistant to opioids. More and more alternatives are being sought to counteract and improve the symptoms caused by the disease. One of them is ketamine, which acts as an antagonist of NMDA receptors that are associated in response to pain.

Objective: to evaluate the efficacy of the analgesic response to cancer pain with the intranasal administration of ketamine as an adjuvant in pharmacological treatment.

Methods: research carried out in Ecuador pain clinic. A randomized, double-blind, placebo-controlled cohort study was conducted. 142 participants were included. Two treatments were administered: intranasal ketamine and placebo, which were used in combination with morphine. Participants received periodic visual analog pain scale assessments for three consecutive days.

Results: the mean age was 69.11 ± 9.77 years. The pancreatic head tumor (44.37%) was the most frequently carcinoma. There were significant differences between administered treatments, clinical aspects, and pain ($p < 0.05$). The patients who were treated with ketamine had a more relevant analgesic effect than the patients who received the placebo. The main side effect was nausea (11.43%).

Conclusions: patients treated with ketamine experienced better analgesia than the control group. Ketamine represents an option for pain in those who do not respond to conventional opioid treatment. Adverse effects may limit its application in some patients.

Keywords: ketamine, nasal absorption, chronic pain, cancer pain

INTRODUCCIÓN

Las estadísticas sobre el cáncer describen la situación de un gran número de personas en todo el mundo y muestran la gravedad de la enfermedad y su carga general para la sociedad y la salud pública. Dos de los aspectos que afectan directamente a la calidad de vida de quienes padecen cáncer son el dolor y los costos del tratamiento.^(1,2) Por un lado, el malestar que sufre una persona por el dolor oncológico es fuerte e insoportable, no solo lo incapacita físicamente, sino también psicológicamente, pues produce irritabilidad, debilidad, cambios emocionales, pérdida del autocontrol, tristeza, ansiedad y otros problemas psicológicos que en los peores de los casos conlleva al suicidio del paciente.^(3,4,5)

Por otro lado, el costo asociado a la atención médica es inaccesible en la mayoría de los casos -como ejemplo se puede plantear que un enfermo de cáncer en Ecuador gasta alrededor de 17 500 dólares en su tratamiento-⁽⁶⁾ lo que representa un factor de riesgo para los pacientes pues es un gasto que no se puede enfrentar.

En virtud de lo expuesto, en los últimos años se han prescrito medicamentos para contrarrestar el dolor oncológico.⁽⁷⁾ Sin embargo, influyen muchos factores, incluida la resistencia a los opioides, los efectos secundarios que limitan su uso y la aparición de nuevos mecanismos aplicados por la enfermedad, como resultado de la etapa clínica, que pueden provocar una falta de respuesta favorable a la analgesia y, por ende, a un inadecuado control del dolor. En la búsqueda de mejores tratamientos para el dolor crónico por cáncer, se han estudiado medicamentos con nuevos mecanismos de acción.⁽⁸⁾ Uno de ellos es la ketamina, por tener propiedades amnésicas, analgésicas, disociativas y sedantes. Es único entre los agentes anestésicos, ya que no suprime los sistemas cardiovascular y respiratorio, sino que actúa como un supresor del dolor cuando el opioide no tiene un efecto significativo en aliviar el dolor neoplásico que domina el cuadro clínico.⁽⁹⁾

Se ha demostrado que el efecto analgésico de la ketamina en el dolor neuropático se produce principalmente a través del antagonismo de los receptores de N-metil-

daspartato (NMDA) que bloquean el canal NMDA en estado abierto al unirse al sitio de fenciclidina ubicado dentro del lumen del canal y la activación del receptor de opioides, ^(10,11) los cuales no se relacionan únicamente con los métodos epistemológicos de aprendizaje y memoria, sino también, con los procesos de dolor crónicos y/o agudos. ⁽¹²⁾

La eficacia y los beneficios en lo que se puede aplicar un tratamiento con ketamina dependen de la forma de aplicación y la dosis; abarca desde molestias estimuladas por quimioterapia, dolores incitados por contusión nerviosa, padecimiento diabético, entre otros dolores neuropáticos. ⁽¹³⁾

Generalmente se administra por vía intravenosa y su acción tiene efecto a las 24 hrs. ⁽⁷⁾ Aunque también es administrada por vía oral, su biodisponibilidad es baja debido al primer paso hepático, lo que limita su aplicación al tratamiento crónico. Pese a ello, se ha comprobado que la vía intranasal tiene varias ventajas, incluida una mayor biodisponibilidad debido a que evita el metabolismo hepático, la ausencia de acceso intravenoso, la capacidad de repetir la dosis con más frecuencia y la absorción rápida, ^(12,14) lo que resulta de gran beneficio para mejorar el estado del paciente.

En Ecuador, como en otros países latinoamericanos, los estudios clínicos sobre la ketamina resultan escasos, en particular sobre su utilización en el tratamiento del dolor oncológico y, aunque el MSP ha sugerido su uso, poca es la información que se puede obtener sobre sus beneficios en pacientes ecuatorianos. En este sentido, dada la importancia de este medicamento para reducir y aliviar el dolor en pacientes con cáncer, este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la respuesta analgésica del dolor oncológico a la administración intranasal de ketamina como adyuvante en el tratamiento farmacológico, en una clínica del dolor en Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte con placebo, aleatorizado, doble ciego. El protocolo fue aprobado por parte del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), oficialmente reconocido por el MSP ecuatoriano.

Fueron seleccionados 154 participantes de acuerdo con los criterios de inclusión:

- 1) que sean hombres o mujeres mayores de 20 años de edad,
- 2) pacientes con diagnóstico de cáncer en estado terminal y
- 3) que presentaran dolor incontrolado o crónico relacionado con la enfermedad.

Se excluyeron los pacientes que presentaban: a) antecedentes de hipertensión arterial y epilepsia, b) hipersensibilidad al principio activo, c) enfermedad cardiovascular mal controlada, embarazo y/o psicosis activa, d) incapacidad física o psíquica y e) presión intracraneal e intraocular elevada.

El diseño del estudio incluyó asignar un número a cada sujeto que participaba en la intervención y aplicar una tabla de números aleatorios para formar dos grupos (A y B). En el caso del grupo A, la dosis de ketamina se combinó con morfina, y en el caso del grupo B, se suministró 1ml de solución salina al 0,9 % (NaCl) o placebo conjuntamente con la morfina. Conforme a las pautas de Cohen *et al.* ⁽¹⁵⁾ se dosificó la ketamina a 0,5 mg/kg peso por administración, cada seis horas, durante los tres días que duró el estudio (al igual que el placebo).

El administrador del estudio (no involucrado en su ejecución) generó una lista aleatorizada, asignó el tratamiento a los sujetos y preparó los medicamentos de acuerdo con las especificaciones de la investigación. Los medicamentos se prepararon el día de la aplicación y se entregó al equipo de investigación antes de su administración. El estudio fue doble ciego para el tratamiento con ketamina y placebo (NaCl).

Hasta que se recopilaron todos los datos, el equipo de investigación desconocía el fármaco aplicado en el estudio. La investigación se controló de forma independiente y

el análisis de los datos se realizó después de que el administrador presentó el informe final para garantizar que se cumplieran todos los requisitos de buenas prácticas clínicas.

Se valoró a los participantes en intervalos regulares de 15, 30, 60 y 120 minutos; durante tres días seguidos. Se evaluó sobre la aparición de efectos secundarios antes, durante y después de la administración del fármaco.

Se utilizó la escala visual analógica del dolor (EVA) considerando una respuesta eficaz si hay disminución en al menos 3 de la valoración inicial. La escala consistía en una valoración visual de 10 puntos, donde 0 representaba “ningún dolor” y 10 representaba “un dolor incontrolable”. A los pacientes se les enseñó a llevar un diario del dolor, en el que se les pidió que llevaran un registro de su puntuación de dolor, sedación y efectos secundarios o reacción adversa a los medicamentos (RAM, específicamente mareos, sensación de vómito, alucinaciones, insomnio, otros) todas las noches.

Los datos se evaluaron mediante análisis estadístico no paramétrico. Las variables categóricas se compararon mediante tablas de frecuencia y análisis bivariado. Se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon para calcular las diferencias significativas entre las dos puntuaciones (A y B) de la EVA. La significancia se aceptó a $p < 0.05$. Los datos se expresan como media \pm DE y recuentos de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se empleó el software estadístico R en la versión 4.1.0.

La investigación se llevó a cabo en el marco de los principios éticos de la investigación médica humana en la última Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) de octubre de 2013. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado oral y escrito antes de participar en el estudio. Cada participante recibió suficiente información sobre el estudio (objetivo, métodos, riesgos, beneficios, entre otros); y su derecho a participar o no participar y retirar su consentimiento en cualquier momento sin someterlo a represalias.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Firmaron un formulario de consentimiento para realizar la investigación 193 personas. Sin embargo, solo 154 participantes cumplieron con todos los requisitos de elegibilidad y fueron asignados al azar a una de las dos secuencias de tratamiento (Grupo A y B). Doce individuos retiraron su consentimiento después de la aleatorización, en el caso del Grupo A, tres se retiraron por solicitud del paciente y/o clínica y cuatro fallecieron. En el caso del Grupo B, 5 participantes se retiraron a solicitud del paciente y/o clínica, en ambos casos no completaron el período de tratamiento. Por tanto, 142 pacientes completaron el tratamiento y constituyeron la muestra de estudio. (Fig. 1).

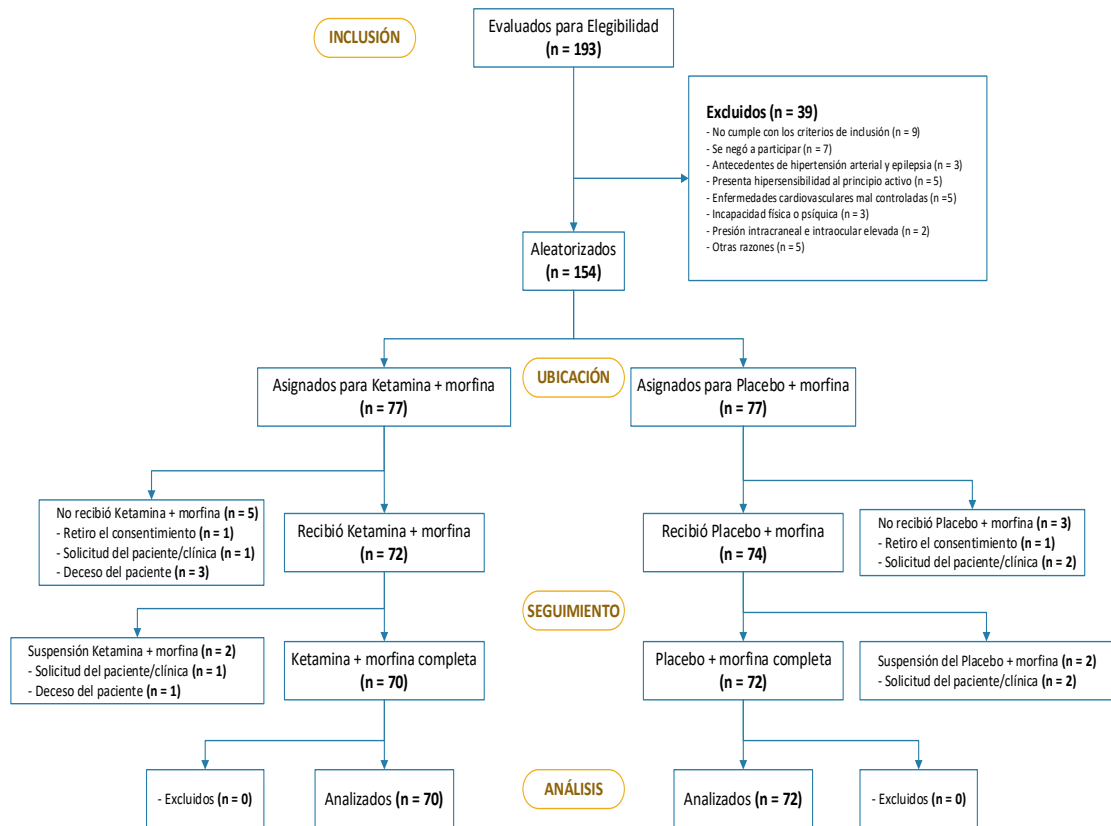


Figura. 1. Diagrama de participantes en la investigación (CONSORT).

Se observó predominio del sexo masculino (53,5 %), frente al 46,5 % femenino. La edad media de los participantes fue de $69,11 \pm 9,77$ años. En promedio el peso de los pacientes fue de $67,50 \pm 7,02$ Kg. Los carcinomas que se presentaron con mayor frecuencia fueron el tumor de cabeza de páncreas (44,37 %), la neoplasia de colon derecho (6,33 %) y otros tumores (33,80 %). Se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento administrado, el peso del paciente y la neoplasia primaria ($p < 0.05$). (Tabla 1).

Tabla. 1. Características clínicas y etiología del cáncer de los participantes.

Características	Tratamiento administrado		Total	Valor-p
	Ketamina	Placebo		
Total	70 (49,3%)	72 (50,70%)	142 (100%)	
Sexo				
Femenino	28 (40,0%)	38 (52,8%)	66 (46,5%)	0,127
Masculino	42 (60,0%)	34 (47,2%)	76 (53,5%)	
Edad (años)				
≤ 35	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)	0,063
43 – 49	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)	
50 – 56	4 (5,7%)	6 (8,3%)	10 (7,0%)	
57 – 63	15 (21,4%)	15 (20,8%)	30 (21,1%)	
64 – 70	24 (34,3%)	14 (19,4%)	38 (26,8%)	
71 – 77	20 (28,6%)	17 (23,6%)	37 (26,1%)	
78 – 84	4 (5,7%)	13 (18,1%)	17 (12,0%)	
85 – 91	1 (1,4%)	4 (5,6%)	5 (3,5%)	
≥ 92	0	3 (4,2%)	3 (2,1%)	
Peso (Kg)				
≤ 50	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)	0,010
51 – 57	1 (1,4%)	12 (16,7%)	13 (9,2%)	
58 – 64	14 (20,0%)	14 (19,4%)	28 (19,7%)	
65 – 71	29 (41,4%)	23 (31,9%)	52 (36,6%)	
72 – 78	26 (37,1%)	19 (26,4%)	45 (31,7%)	
≥ 79	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)	
Etiología				
Tumor de cabeza de páncreas	61 (87,14%)	2 (2,78%)	63 (44,37%)	0,0001
Ictero obstructivo por tumor de cabeza de páncreas	4 (5,71%)	0	4 (2,82%)	
Neoplasia de colon derecho	0	9 (12,5%)	9 (6,33%)	
Neoplasia de colon izquierdo	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)	
Neoplasia de esófago	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)	
Neoplasia de laringe	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)	
Neoplasia de pulmón	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)	
Oclusión intestinal por tumor de color derecho	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)	
Otros carcinomas	5 (7,15%)	43 (59,72%)	48 (33,80%)	

Efectos analgésicos

Se encontraron diferencias significativas en la disminución del dolor oncológico en comparación con el tratamiento administrado ($p < 0.05$). El efecto fue evidente al final de la infusión administrada en 30 min. y persistió significativamente hasta los 120 min. (Fig. 2).

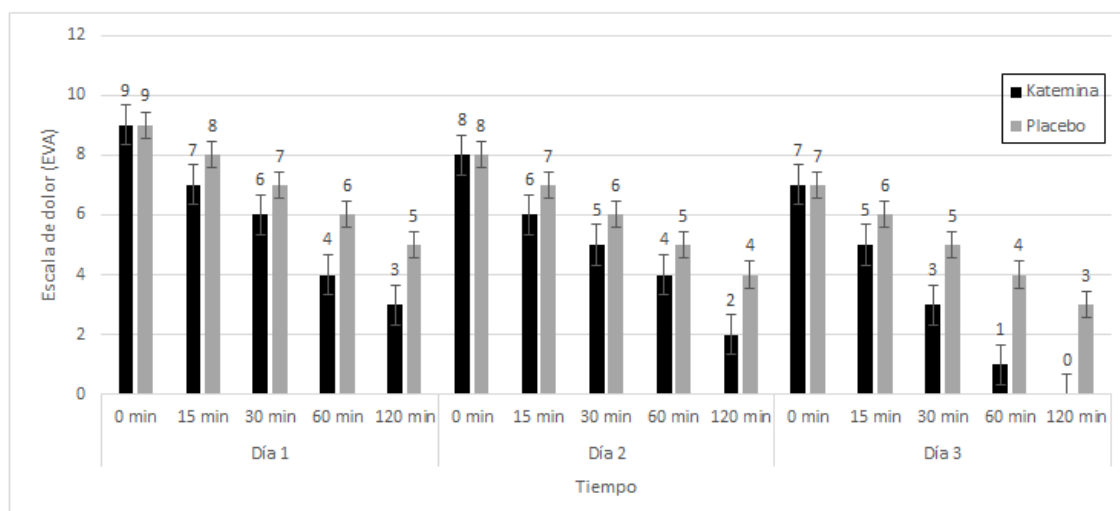


Figura. 2. Efecto analgésico de los tratamientos administrados sobre el dolor oncológico.

Los pacientes que fueron tratados con ketamina + morfina tuvieron un efecto analgésico más relevante que los pacientes que recibieron el placebo + morfina. El análisis Post Hoc determinó dos niveles a y b, en comparación con el tratamiento con placebo (grupo b), la ketamina pudo reducir la intensidad del dolor en casi todos los pacientes. (Tabla 2).

Tabla. 2. Efecto de los tratamientos administrados sobre el dolor oncológico.

Tratamiento Administrado	W de Wilcoxon	Dolor oncológico	Valor-p	Grupos
Ketamina + morfina	11327	4,63 ± 1,122	< 0,0001	a
Placebo + morfina		6,06 ± 1,174		b

a, b: Letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) según la prueba post hoc.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes en el Grupo A ocurrieron dentro de los 56 minutos posteriores a la primera administración, siendo los síntomas más comunes las náuseas (11,3 %) y el eritema (10,0 %), náuseas y erupción cutánea (13,89 %). Estas reacciones se presentaron en mayor frecuencia en el Grupo B. La mayoría de estos síntomas desaparecieron a las 2 hrs. de haber sido administrado el medicamento. En general, no hubo efectos adversos graves durante el estudio. (Tabla 3).

Tabla. 3. Efectos adversos presentados por los pacientes.

Efectos adversos	Tratamiento administrado	
	Ketamina	Placebo
Náuseas	8 (11,43%)	10 (13,89%)
Eritema	7 (10,0%)	0
Vómitos	3 (4,29%)	7 (9,72%)
Exantemas morbiliforme	5 (7,14%)	0
Rash	0	10 (13,89%)
Prurito	0	8 (11,11%)
Ningún efecto secundario	47 (67,14%)	37 (51,39%)

DISCUSIÓN

Se sabe que la ketamina inhibe los receptores NMDA de forma no competitiva, cada uno con un cierto grado de analgesia. ⁽¹⁴⁾ Incluso se ha reportado su efecto sobre las células tumorales (T) pues suprime de forma dependiente sobre la expresión de interleucina-2 (IL-2) / interferón-g (IFN-g) de las células T in vitro, los linfocitos T activados. ⁽¹⁶⁾ Esto la convierte en un mecanismo de acción beneficioso cuando se usa para tratar el dolor oncológico. Se ha demostrado que el efecto analgésico depende de la vía de administración y la dosis. ^(13,17) Sin embargo, la información sobre su efecto, beneficio, dosis y otros es limitada.

Los resultados obtenidos confirman la eficacia de la ketamina en el manejo del dolor oncológico crónico y la persistencia en diversas etapas. Como alternativa a los opioides, la ketamina es un analgésico que se puede utilizar para aliviar el dolor provocado por el cáncer mediante diferentes métodos de administración como la intranasal. La biodisponibilidad de la ketamina intranasal fue del 55 %, más alta que la informada por Khavanin *et al.* ⁽¹⁷⁾ y Mathew *et al.* ⁽¹⁸⁾ con un registro de 50 % y 25 %, respectivamente. Aun así, el efecto analgésico se mantuvo igual en 30 min. y persistió hasta la siguiente dosis (6 hrs).

Aunque se ha confirmado que la ketamina intranasal es eficaz en el tratamiento del dolor crónico, existen pocos datos sobre su uso como analgésico adyuvante de los opioides para el tratamiento del dolor por cáncer. Pese a ello, se ha demostrado que la ketamina intranasal puede ser utilizada para controlar el dolor en pacientes con cáncer, proporciona una analgesia superior y una mejor calidad de vida sin el riesgo de depresión respiratoria significativa asociada con los opioides. ⁽¹⁴⁾

Los efectos secundarios pueden limitar el uso de ketamina en algunos pacientes con dolor crónico por cáncer. Las reacciones adversas fueron similares al estudio de Mercadante *et al.* ⁽¹⁹⁾ en que los pacientes experimentaron náuseas y vómitos con mayor frecuencia. Se han informado diferentes tasas de efectos adversos en la literatura. Benítez-Rosario *et al.* ⁽²⁰⁾ explicaron otros eventos adversos como la salivación y el insomnio, de manera diferente a este estudio.

Se puede concluir que los pacientes tratados con ketamina intranasal experimentaron una analgesia rápida al dolor crónico oncológico en comparación al grupo control tratados con placebo. Sin embargo, se debe tener en cuenta la aparición de efectos adversos centrales, especialmente cuando se utilizan dosis más altas. La ketamina representa una opción para el dolor que ya no responde al tratamiento convencional con opioides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kroenke K, Theobald D, Wu J, Loza J, Carpenter J, Tu W. The Association of Depression and Pain with Health-Related Quality of Life, Disability, and Health Care Use in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manag.* 2010; 40(3): 327-41.
2. Alese O, Zhang C, Zakka M, Kim S, Wu C, Shaib W, et al. A cost analysis of managing cancer-related pain among hospitalized US cancer patients. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15): 70-9.
3. González S, Estévez L, Estévez L. Trastornos psicológicos en pacientes oncológicos con dolor crónico. *Medicentro Electrónica [revista en Internet].* 2019 [citado 23 Dic 2021]; 23(1): [aprox. 5p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432019000100015
4. Krikorian A, Limonero J. Factores asociados a la experiencia de sufrimiento en pacientes con cáncer avanzado. *Avanc Psicol Latinoam.* 2015; 33(3): 423-38.
5. Van Den Beuken-Van M, Hochstenbach L, Joosten A, Tjan-Heijnen V, Janssen D. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manag.* 2016; 51(6): 1070-90.
6. Martínez A. Estilo de vida: Un enfermo de cáncer en Ecuador gasta hasta USD 17.500 en tratamiento [Internet]. Quito: Metro World News; 2018 [citado 26 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.metroecuador.com.ec/ec/estilo-vida/2018/04/11/enfermo-cancer-ecuador-gasta-usd-17-500-tratamiento.html>
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Tratamiento del dolor oncológico en adultos: Guía de Práctica Clínica [Internet]. Quito: MSP; 2017 [citado 26 Jun 2021]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/GPC_dolor_oncologico_adultos_-2017.pdf
8. Kung J, Meisner R, Berg S, Ellis D. Ketamina (ketamine): revisión de un medicamento establecido, pero a menudo poco reconocido. *Bol Informat APSF.* 2020; 3(2): 64-6.

9. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence?. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017; 11(2): 88-92.
10. Jové-Casulleras M, González-Barboteo J, Casals-Merchán M, Porta-Sales J, Pardo-Burdalo B. Ketamina en el tratamiento del dolor oncológico: revisión de farmacocinética, farmacodinámica, interacciones medicamentosas y recomendaciones de uso. *Med Paliat*. 2010; 17(4): 241-50.
11. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it?. *OncoTargets Ther*. 2014; 7: 599-618.
12. Neira F, Ortega J. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004; 11(4): 48-60.
13. Culp C, Kim H, Abdi S. Ketamine use for cancer and chronic pain management. *Front Pharmacol*. 2020; 11(599721): 1-16.
14. Singh V, Gillespie T, Harvey R. Intranasal Ketamine, and Its Potential Role in Cancer Related Pain. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(3): 390-401.
15. Cohen S, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk E, Wasan A, Hurley R, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43(5): 521-46.
16. Zhou N, Fu Z, Li H, Wang K. La ketamina, como analgésico adyuvante para pacientes con dolor por cáncer refractario, ¿afecta la expresión de IL-2 / IFN- γ de las células T in vitro?: prospective, randomized, double-blind study. *Medicine*. 2017; 96(16): e6639.
17. Khavanin A, Moezzi M, Motamed H, Parozan S, Hosseini A. Intranasal Ketamine Versus Intravenous Ketorolac for Pain Control in the Renal Colic: A Randomized Clinical Trial Study. *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2021; 10(3): e114775.
18. Mathew S, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression. *CNS Drugs*. 2012; 26(3): 189-204.
19. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy: A

Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study. *Jp Pain and Symptom Manag.* 2000; 20(4): 246-252.

20. Benítez-Rosario M, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1: 1 ratio. *J Pain Symptom Manag.* 2011; 41(6): 1098-1105.

4.3 ESTUDIO 3: Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con cáncer son más propensos a presentar trastornos afectivos. Los tratamientos antidepresivos requieren semanas para surtir efecto. La evidencia sugiere que la ketamina suministrada por cualquier vía trata estos síntomas, convirtiéndola en una opción recomendable para los pacientes oncológicos que presentan depresión, ansiedad e ideación suicida.

Material y métodos: se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 142 participantes con cáncer. Se administró ketamina a 0,5 mg/kg y 1 ml de solución salina al 0,9% por vía intranasal cada seis horas durante 3 días. El criterio utilizado para evaluar la eficacia fue la puntuación total en la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg. Además, se analizaron el tiempo de respuesta y los eventos adversos al tratamiento.

Resultados: la edad media fue de 69,11±9,77 años. El carcinoma más frecuente fue el tumor de cabeza pancreática (44,37%). Los trastornos afectivos mejoraron significativamente solo en el Grupo A ($p<0,001$). La tasa de respuesta a la ketamina fue del 66,7%. El grupo B presentó mejorías inducidas por el efecto placebo, pero no se encontraron diferencias significativas ($p=0,32$). El principal efecto secundario fueron las náuseas en ambos casos.

Conclusiones: la ketamina administrada por vía intranasal es una terapia segura, eficaz y rápida para reducir los efectos antidepresivos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La tasa de respuesta es similar a otros estudios. Los efectos adversos pueden limitar su aplicación.

Palabras clave: trastornos afectivos, ketamina, reacciones adversas, administración intranasal, antidepresivo.

ABSTRACT

Background: patients with cancer are more likely to have affective disorders. Antidepressant treatments take weeks to work. Evidence suggests that ketamine delivered by any route treats these symptoms, making it a recommendable option for oncologic patients who are presenting depression, anxiety, and suicidal ideation.

Material and methods: a randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 142 participants with cancer. Ketamine at 0.5 mg / kg and 1 ml of placebo at 0.9% were administered intranasally every six hours for 3 days. The criterion used to evaluate efficacy was the total score on the Montgomery-Åsberg Depression rating scale. In addition, response time and adverse events to treatment were analyzed.

Results: the mean age was 69.11 ± 9.77 years. The most frequent carcinoma was the pancreatic head tumor (44.37%). Affective disorders improved significantly only in Group A ($p < 0.001$). Group B presented improvements induced by the placebo effect, but no significant differences were found ($p = 0.32$). The main side effect was nausea in both cases.

Conclusions: ketamine administered intranasally is a safe, effective, and rapid therapy to reduce antidepressant effects and improve the quality of life of cancer patients. The response rate is similar to other studies. The adverse effects may be a limitation for its application.

Key words: affective disorders, ketamine, adverse reactions, intranasal administration, antidepressant.

INTRODUCCIÓN

No obstante, los avances en la prevención, el diagnóstico y tratamiento oncológico, no hay duda de que los síntomas que experimentan los pacientes con cáncer (PC) continúan siendo prevalentes y persistentes independientemente del estadio de la enfermedad. Es más, a medida que estos empeoran, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo, psicosocial y mental del paciente se ven afectados [1]. Pese a ello, es importante cambiar la percepción del paciente sobre su capacidad para controlar y lidiar con la enfermedad, incluso cuando no es posible cambiar su curso o si el resultado del tratamiento es desfavorable para el mismo.

Es probable que las respuestas emocionales a los síntomas oncológicos tengan un mayor impacto en la forma de asimilar de los pacientes [2]. De hecho, si bien las sintomatologías físicas esperadas de dolor y disnea ya limitan las condiciones de vida del paciente [3], se ha reportado que otros trastornos afectivos, como la depresión y ansiedad [4], pueden ser más perjudiciales al inducir al suicidio y deterioro cognitivo del paciente [5, 6].

Por ello, los trastornos afectivos (TA) han sido tratados con farmacoterapias y psicoterapias cognitivo-conductuales, coanalgésicos o psicoestimulantes. Sin embargo, una alta proporción de pacientes sigue siendo resistente a la terapéutica [7, 8]. Incluso para los pacientes que responden al tratamiento con antidepresivos, los beneficios se retrasan significativamente semanas, lo que aumenta aún más la carga de la enfermedad y el riesgo de morbilidad y tendencia al suicidio [9, 10]. Aun cuando la investigación en neurociencia ha dilucidado algunos mecanismos básicos de la depresión y los efectos de los antidepresivos [11], todavía se están buscando nuevos tratamientos para combatir los TA. Uno de ellos es la ketamina, que actúa como antagonistas no competitivos en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De hecho, la evidencia de los ensayos clínicos ha proporcionado pruebas sólidas de los efectos antidepresivos (EA) rápidos y sostenidos de una sola dosis de ketamina [12, 13, 14], su manejo puede verse limitado debido a la falta de disponibilidad en las

prácticas generales de salud mental, los efectos secundarios y la necesidad de servicios de apoyo y seguimiento.

Por otro lado, debido a la solubilidad de la ketamina y con el fin de minimizar los efectos secundarios, estudios recientes han probado vías alternativas de administración para inducir efectos antidepresivos rápidos. La administración oral es la vía de aplicación más sencilla [15]. Sin embargo, dada su baja biodisponibilidad, se suelen requerir dosis más altas o con mayor frecuencia [16, 17]. En su lugar, se ha suministrado por vías tradicionales como la intravenosa o intramuscular [18]; aun así, no siempre se recomiendan. Existen otros métodos alternativos con resultados aceptables, tales como intranasal, rectal, transdérmico, sublingual, subcutáneo e intraóseo [19]. Recientemente se ha demostrado que la vía intranasal puede proporcionar una alternativa viable y más segura [20].

Hasta la fecha, ningún estudio ha examinado el papel de la ketamina en el cambio de la calidad de vida relacionada con la terapia de trastornos afectivos en pacientes con cáncer de nacionalidad ecuatoriana. Es más, hasta donde se sabe, son contadas las investigaciones que han examinado el rol de la ketamina en el tratamiento antidepresivo e ideación suicida [21, 22, 16]. El objetivo del presente estudio fue presentar datos preliminares sobre la eficacia, tiempo de respuesta y efectos secundarios de la ketamina para mejorar la calidad de vida relacionada con el tratamiento antidepresivo en pacientes que reciben cuidados paliativos producto del cáncer en una clínica del dolor en Ecuador.

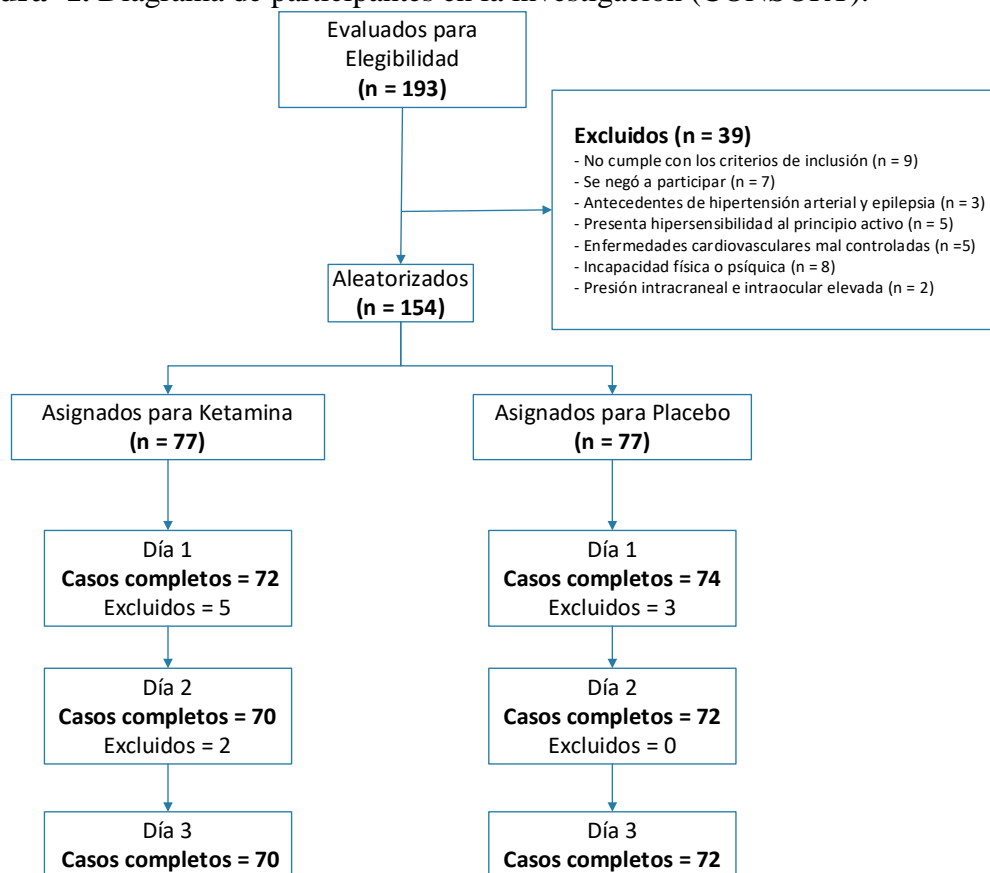
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 142 participantes (mayores de 20 años) seleccionados de acuerdo con estos criterios de inclusión: a) con un diagnóstico de trastorno depresivo, b) riesgo inminente de suicidio, c) una puntuación ≥ 20 en la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y d) estadificación del cáncer en estado terminal. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban a) antecedentes de hipertensión

arterial y epilepsia, b) hipersensibilidad al principio activo, c) enfermedades cardiovasculares, embarazo y/o psicosis activa, d) incapacidad física y e) varias comorbilidades psiquiátricas, incluido el trastorno bipolar, discapacidad intelectual y personalidad antisocial (Figura 1).

El diseño del estudio incluyó asignar a los participantes un tratamiento al azar (ketamina [Grupo A] o placebo [Grupo B]). Un administrador no involucrado en la ejecución del estudio aleatorizó los casos y preparó las dosis en dispositivos de pulverización nasal correctamente etiquetadas. Para mantener la investigación a ciegas, los tratamientos se etiquetaron como fármaco A y B de acuerdo con el registro de aleatorización. Los medicamentos se prepararon el día de la aplicación y se entregó al equipo antes de su administración. Todo el personal del estudio y los participantes desconocían los resultados hasta la finalización del mismo.

Figura- 1. Diagrama de participantes en la investigación (CONSORT).



Fuente: desarrollado por los autores (2022).

Se prepararon los medicamentos conforme a los lineamientos de Cohen et al. [23]. En el Grupo A se dosificó la ketamina a 0,5 mg/kg peso por administración, a diferencia del grupo B, al cual se suministró 1ml de solución salina al 0,9% (NaCl). Para enmascarar el sabor del placebo se agregó un agente amargo a la formulación. La aplicación del tratamiento se la realizó cada seis horas, durante los 3 días que duró la intervención.

Se realizaron evaluaciones periódicas en intervalos de 1 a 3 días. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la MADRS. La seguridad y tolerabilidad se valoró mediante eventos adversos emergentes del tratamiento antes y después de la dosificación.

Los resultados se evaluaron aplicando estadísticos descriptivos y no paramétricos. Se emplearon tablas de frecuencia para comparar variables categóricas. La prueba de rango con signo de Wilcoxon se utilizó para calcular las diferencias significativas entre las dos puntuaciones de la MADRS respecto a los dos tratamientos suministrados. Se aceptó un umbral de significancia de $p < 0,05$. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y recuentos de porcentajes. Se empleó el software estadístico R en la versión 4.1.0.

Consideraciones éticas: el estudio adoptó los principios éticos de la Declaración de Helsinki y los requisitos reglamentarios aplicables del estado ecuatoriano. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar. El protocolo fue aprobado por parte del Comité de Ética reconocido por el Ministerio de Salud Pública ecuatoriano.

Resultados

Características de los pacientes

En la Tabla 1 se muestran los aspectos clínicos y etiológicos de los 142 pacientes que completaron todo el estudio. Las características de los dos grupos fueron relativamente

similares. La edad promedio fue de $69,11 \pm 9,77$ años y el peso corporal de $67,50 \pm 7,02$ Kg. El cáncer más común fue el tumor en la cabeza del páncreas (44,37%).

Tabla- 1. Características clínicas y etiología del cáncer de los participantes.

Características	Tratamiento administrado		Total
	Ketamina	Placebo	
Total	70 (49,3%)	72 (50,70%)	142 (100%)
Sexo			
Femenino	28 (40,0%)	38 (52,8%)	66 (46,5%)
Masculino	42 (60,0%)	34 (47,2%)	76 (53,5%)
Edad (años)			
≤ 35	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
43 – 49	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
50 – 56	4 (5,7%)	6 (8,3%)	10 (7,0%)
57 – 63	15 (21,4%)	15 (20,8%)	30 (21,1%)
64 – 70	24 (34,3%)	14 (19,4%)	38 (26,8%)
71 – 77	20 (28,6%)	17 (23,6%)	37 (26,1%)
78 – 84	4 (5,7%)	13 (18,1%)	17 (12,0%)
85 – 91	1 (1,4%)	4 (5,6%)	5 (3,5%)
≥ 92	0	3 (4,2%)	3 (2,1%)
Peso (Kg)			
≤ 50	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)
51 – 57	1 (1,4%)	12 (16,7%)	13 (9,2%)
58 – 64	14 (20,0%)	14 (19,4%)	28 (19,7%)
65 – 71	29 (41,4%)	23 (31,9%)	52 (36,6%)
72 – 78	26 (37,1%)	19 (26,4%)	45 (31,7%)
≥ 79	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)
Etiología			
Tumor de cabeza de páncreas	61 (87,14%)	2 (2,78%)	63 (44,37%)
Íctero obstructivo por tumor de cabeza de páncreas	4 (5,71%)	0	4 (2,82%)
Neoplasia de colon derecho	0	9 (12,5%)	9 (6,33%)
Neoplasia de colon izquierdo	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)
Neoplasia de esófago	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Neoplasia de laringe	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Neoplasia de pulmón	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Oclusión intestinal por tumor de color derecho	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)
Otros carcinomas	5 (7,15%)	43 (59,72%)	48 (33,80%)

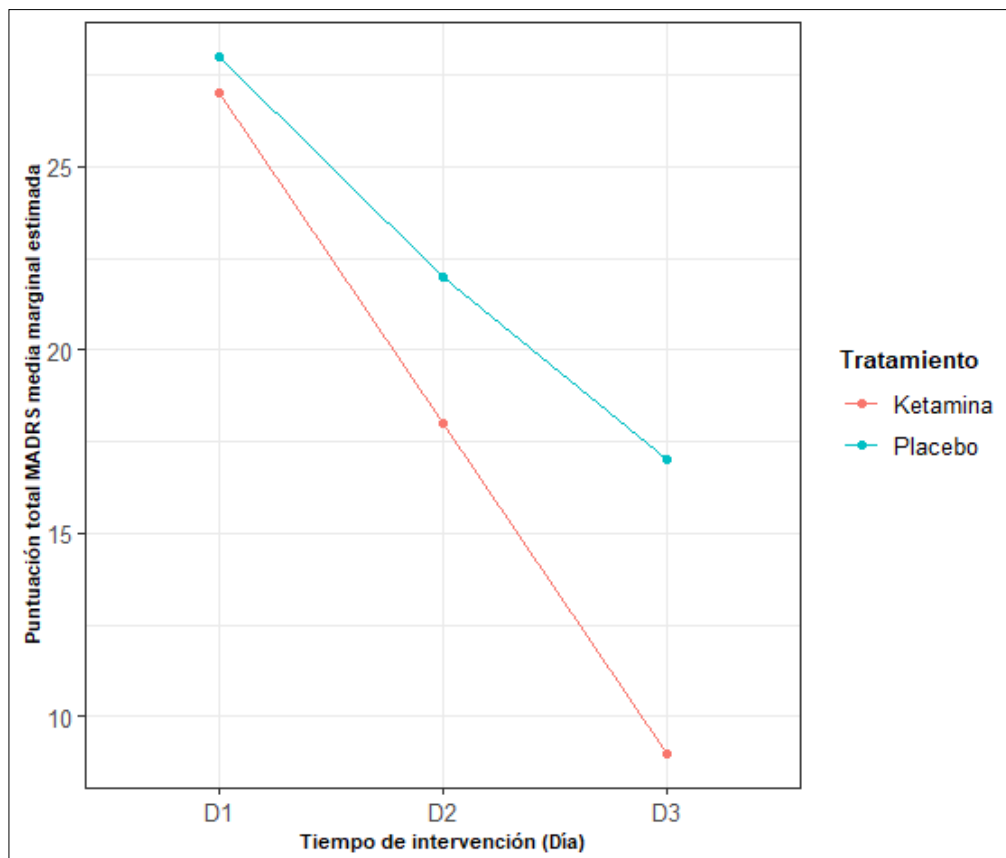
Fuente: desarrollado por los autores (2022).

Efecto antidepressivo

Los trastornos afectivos 2 hrs después de la primera dosis mejoraron significativamente solo en el Grupo A ($p < 0,001$). El efecto antidepressivo persistió hasta las 72 hrs subsiguientes de la administración (solo con la ketamina). La mejoría en los síntomas depresivos fue significativamente mayor en el grupo de la ketamina que donde recibieron el placebo en todos los puntos temporales durante toda la fase de

intervención (Figura 2). Tras la evaluación final del tratamiento (día 3) la mejora en la puntuación MADRS del grupo A fue estadísticamente mayor que la del grupo B. El tiempo medio de respuesta al tratamiento con ketamina fue de $2,3 \pm 0,73$ hrs.

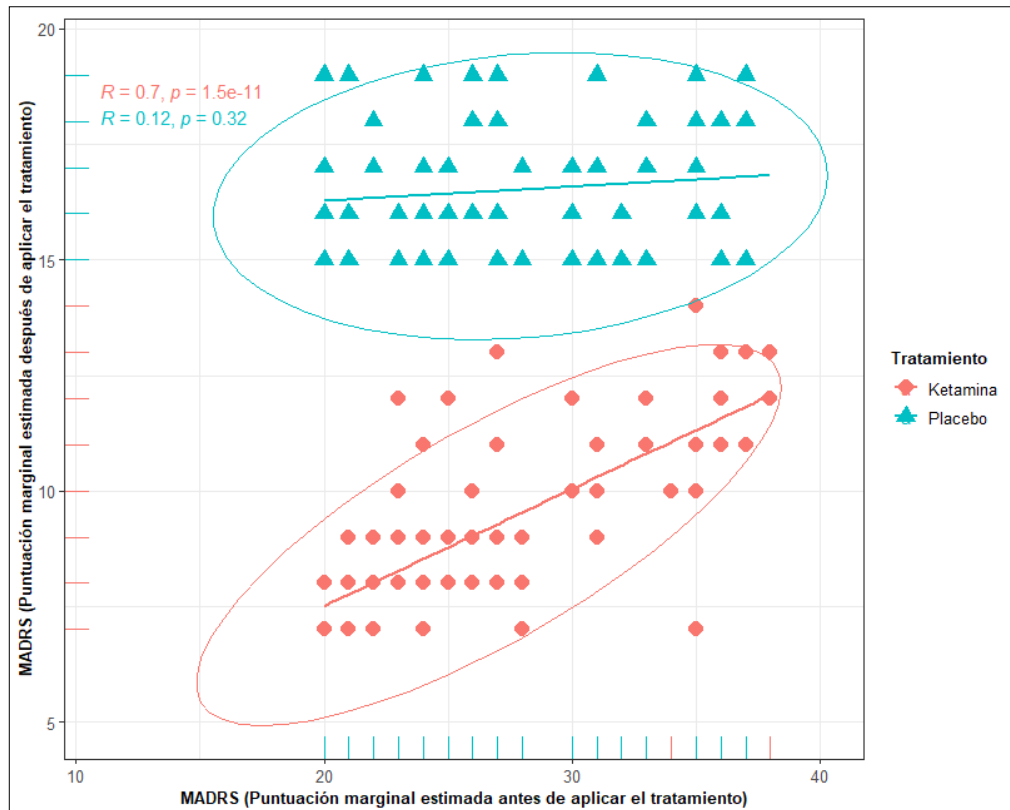
Figura- 2. Tasas de respuesta de los pacientes con trastornos afectivos al tratamiento intranasal de ketamina y placebo.



Fuente: desarrollado por los autores (2022).

La efectividad y eficiencia del tratamiento fue significativa donde se suministró ketamina (Figura 3). El grupo B presentó mejorías inducidas por el placebo, pero no se encontraron diferencias estadísticas del tratamiento ($p = 0,32$). Los participantes del grupo A tuvieron una mejoría significativamente mayor en la puntuación del ítem de pensamientos suicidas MADRS en comparación al grupo de placebo. La tasa de respuesta para la ketamina fue de 66,7%.

Figura- 3. Efecto antidepresivo de la ketamina y placebo suministrado por vía intranasal al término de la intervención.



Eventos adversos emergentes del tratamiento (seguridad y tolerabilidad)

En general, la ketamina intranasal se toleró bien (67,14%). Los efectos secundarios notificados en el estudio aparecen en la Tabla 2. Las reacciones adversas más comunes en el Grupo A fueron las náuseas (11,3%) y el eritema (10,0%). En el grupo B los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia que en los casos que se administró ketamina. Además, de las náuseas (13,89%), el grupo B reportó erupción cutánea (13,89%) en 10 participantes. La mayoría de estos síntomas desaparecieron con la ketamina a las 2 hrs de haber sido administrado el medicamento. No hubo efectos secundarios graves durante la intervención.

Tabla- 2. Efectos adversos presentados por los pacientes.

Efectos adversos	Tratamiento administrado	
	Ketamina	Placebo
Náuseas	8 (11,43%)	10 (13,89%)
Eritema	7 (10,0%)	0
Vómitos	3 (4,29%)	7 (9,72%)
Exantemas morbiliforme	5 (7,14%)	0
Rash	0	10 (13,89%)
Prurito	0	8 (11,11%)
Ningún efecto secundario	47 (67,14%)	37 (51,39%)

Fuente: desarrollado por los autores (2022).

DISCUSIÓN

Durante décadas la ketamina se ha utilizado como anestésico, y los informes de sus efectos antidepresivos de acción rápida y de prevención del suicidio han atraído un gran interés de la oncología en los últimos años [24, 25]. Los resultados de este estudio apoyan la idea de que la ketamina suministrada por vía intranasal (u otra vía) puede ser un tratamiento eficaz para la reducción rápida de los trastornos afectivos en pacientes con cáncer. Estos hallazgos son semejantes a otras investigaciones que constatan un avance prometedor en el manejo clínico de una condición potencialmente letal para pacientes con enfermedades terminales y y carecen de farmacoterapias aprobadas para aliviar sus sintomatologías [21, 26, 27].

Los participantes de este estudio, a diferencia de los que normalmente se incluyen en los ensayos estándar de antidepresivos, eran pacientes con cáncer con graves sintomatologías de ansiedad, depresión, insomnio e ideación suicida. Así el nivel relativamente alto de mejoría inespecífica y clínicamente significativa observada en los casos donde se suministró la solución salina, los efectos beneficiosos de la ketamina en el tratamiento de los trastornos afectivos son más prometedores; contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente: reduce las tendencias suicidas, aumenta las horas de sueño y favorece las necesidades fisiológicas del paciente (incluso mejora la actividad sexual).

Por otro lado, los alivios registrados en el grupo B se atribuyeron al efecto placebo, producto de la sugestión del paciente. Al respecto, Kirsch [28] explica que esto puede suceder cuando el paciente piensa que se le ha suministrado es un fármaco activo y no un placebo. De hecho, por Frisaldi et al., [29] aseguran que los cambios cerebrales asociados con la respuesta al placebo se asemejan más a los de la fluoxetina, lo cual sugiere un posible papel de la serotonina en los EA inducidos por el placebo.

En cuanto al efecto antidepresivo de la ketamina se ha reconocido desde su aplicación en estudios clínicos [26]. No obstante, el mecanismo subyacente se ha atribuido a la hidroxinorketamina [30], que actúa en la actividad de la conectividad sináptica estructural [19]. De ahí que solo en el caso del grupo A el efecto antidepresivo persistió hasta las 72 hrs y continuó incluso después de la intervención, demostrando la alta tasa de respuesta y el efecto de acción rápida en pacientes con cáncer [20]. El tiempo medio de respuesta al tratamiento con ketamina fue de $2,3 \pm 0,73$ hrs, mientras que otros antidepresivos convencionales requieren semanas para surtir efecto.

Por otra parte, algunos estudios han informado tasas de respuesta de hasta del 92% después de la administración [31], y aunque otros han informado una biodisponibilidad de 50% y 25% [32, 33], este estudio ha reportado una acción del tratamiento del 66,7%, semejantes a los reportados por Singh et al. [34] con una observación del 68,8%. En este sentido, se ha demostrado el gran potencial de la ketamina para ser utilizada en tratamientos contra los trastornos afectivos. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre su mecanismo de acción a largo plazo, dosis, administración y los efectos secundarios que pudieren ocasionar el tratamiento ha prolongadas terapéuticas. El tiempo de la intervención representó una limitante para el estudio.

La seguridad y tolerabilidad de la ketamina fue consistente respecto a informes anteriores en pacientes con trastornos afectivos [25, 21, 22, 35]. Los sujetos de este estudio toleraron bien la ketamina. La mayoría de los participantes que recibieron solución salina tuvieron más efectos secundarios que los pacientes del Grupo A. Estos hallazgos son diferentes a los obtenidos por Singh et al., [34] los cuales reportaron más eventos emergentes al tratamiento de ketamina en comparación con el placebo. Sin

embargo, de acuerdo con Kirsch [28] esto se debe a que los placebos también pueden generar efectos adversos, producto del efecto nocebo o hiperalgésico, el cual induce expectativas negativas, desencadenadas por la activación de colecistoquinina, que a su vez facilita la transmisión del dolor y resulta en hiperalgesia [29]. En este estudio, los resultados obtenidos se justifican porque solo se dio a conocer a los participantes los ES que puede generar la ketamina (no los del placebo, respetando el diseño del estudio doble ciego y aleatorizado), por lo cual las sugerencias presentadas por los pacientes solo son un efecto hiperalgésico de la información suministrada por el estudio. Esto demuestra la importancia de la evaluación cognitiva en el empeoramiento de los síntomas y el poder de las palabras en el contexto de la interacción médico-paciente. Es más, determina la importancia clínica y ética de cómo los médicos deben enmarcar la información de modo que se preserve la verdad relacionada con los riesgos de los tratamientos y se minimice la probabilidad de producir daños.

CONCLUSIONES

La ketamina suministrada por vía intranasal es una terapéutica segura, eficaz y rápida para reducir los efectos antidepresivos (incluida la tendencia al suicidio) y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La mejoría fue significativamente mayor en el grupo de la ketamina que en los casos que recibieron el placebo. La tasa de respuesta para la depresión fue similar a la encontrada con ketamina oral e intravenosa y el tiempo de respuesta al tratamiento es más rápido y prolongado. Los hallazgos sobre la eficacia potencial de la ketamina intranasal necesitan más investigaciones clínicas. Los eventos adversos emergentes del tratamiento pueden limitar el uso de ketamina en algunos casos.

Agradecimientos

Por todo el apoyo brindado en este estudio extendemos nuestra gratitud y estima al Ing. Lenin Trujillo-Echeverría.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Fuentes de financiación: autofinanciado

BIBLIOGRAFÍA

1. Nayak M, George A, Vidyasagar M, Mathew S, Nayak S, Nayak B, et al. **Quality of Life among Cancer Patients.** *Indian Journal of Palliative Care.* 2017; 23(4): p. 445-450.
2. Vrinten C, McGregor L, Heinrich M, von Wagner C, Waller J, Wardle J, et al. **What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population.** *Psycho-Oncology.* 2017; 26(8): p. 1070-1079.
3. Kwekkeboom K, Tostrud L, Costanzo E, Coe C, Serlin R, Ward S, et al. **The role of inflammation in the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer.** *Journal of Pain and Symptom Management.* 2018; 55(5): p. 1286-1295.
4. Omran S, Mcmillan S. **Symptom Severity, Anxiety, Depression, Self- Efficacy and Quality of Life in Patients with Cancer.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention APJCP.* 2018; 19(2): p. 365–374.
5. Pendergrass C, Targum S, Harrison J. **Cognitive impairment associated with cancer: a brief review.** *Innovations in Clinical Neuroscience.* 2018; 15(1-2): p. 36–44.
6. Zhang Y, Li W, Zhang Z, Sun H, Garg S, Yang Y, et al. **Suicidal ideation in newly-diagnosed Chinese cancer patients.** *Frontiers in Psychiatry.* 2020; 11: p. 1-8.
7. Khaustova O. **Resistant depression: criteria for determination, risk factors and therapeutic strategies.** *Psychosomatic Medicine and General Practice.* 2017; 2(3): p. 1-14.
8. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. **Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: evidences and personal experience.** *World Journal of Psychiatry.* 2015; 5(3): p. 330-341.

9. Duclot F, Kabbaj M. **Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants.** *The Journal of Experimental Biology*. 2015; 218(1): p. 21–31.
10. Musazzi L, Marrocco J. **The many faces of stress: implications for neuropsychiatric disorders.** *Neural Plasticity*. 2016; 2016(8389737): p. 1-2.
11. Harmer C, Duman R, Cowen P. **How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches.** *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(5): p. 409-418.
12. Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarinia M, et al. **Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial.** *Journal of Affective Disorders*. 2018; 235: p. 236-241.
13. Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen S, et al. **A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults.** *International Psychogeriatrics*. 2021; 33(2): p. 179-191.
14. Murrough J, Burdick K, Levitch C, Perez A, Brallier J, Chang L, et al. **Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial.** *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(5): p. 1084-1090.
15. Rosenblat J, Carvalho A, Li M, Lee Y, Subramanieapillai M, McIntyre R. **Oral ketamine for depression: a systematic review.** *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2019; 80(3): p. 13514.
16. Irwin S, Iglewicz A, Nelesen R, Lo J, Carr C, Romero S, et al. **Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial.** *Journal of Palliative Medicine*. 2013; 16(8): p. 958-965.
17. Gao M, Rejaei D, Liu H. **Ketamine use in current clinical practice.** *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016; 37: p. 865-872.

18. Abdollahpour A, Saffarieh E, Zoroufchi B. **A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care.** *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2020; 9(3): p. 1317–1324.
19. Kurdi M, Theerth K, Deva R. **Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care.** *Anesthesia, Essays and Researches.* 2014; 8(3): p. 283–290.
20. Lapidus K, Levitch C, Perez A, Brallier J, Parides M, Soleimani L, et al. **A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder.** *Biological Psychiatry.* 2014; 76(12): p. 970–976.
21. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, et al. **Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial.** *Oncotarget.* 2017; 8(2): p. 2356–2360.
22. Iglewicz A, Morrison K, Nelesen R, Zhan T, Iglewicz B, Fairman N, et al. **Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: a retrospective medical record review of thirty-one cases.** *Psychosomatics.* 2015; 56(4): p. 329–337.
23. Cohen S, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk E, Wasan A, Hurley R, et al. **Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists.** *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2018; 43(5): p. 521–546.
24. Matveychuk D, Thomas R, Swainson J, Khullar A, MacKay M, Baker G, et al. **Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers.** *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2020; 10: p. 1-21.
25. Canuso C, Singh J, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. **Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of**

- a double-blind, randomized, placebo-controlled study.** *American Journal of Psychiatry.* 2018; 175(7): p. 620-630.
26. Goldman N, Frankenthaler M, Klepacz L. **The efficacy of ketamine in the palliative care setting: a comprehensive review of the literature.** *Journal of Palliative Medicine.* 2019; 22(9): p. 1154-1161.
27. Sexton J, Atayee R, Bruner H. **Case report: ketamine for pain and depression in advanced cancer.** *Journal of Palliative Medicine.* 2018; 21(11): p. 1670-1673.
28. Kirsch I. **Placebo effect in the treatment of depression and anxiety.** *Frontiers in Psychiatry.* 2019; 10(407): p. 1-9.
29. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. **Understanding the mechanisms of placebo and nocebo effects.** *Swiss Medical Weekly.* 2020; 150(3536): p. 1-10.
30. Zanos P, Moaddel R, Morris P, Georgiou P, Fischell J, Elmer G, et al. **NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites.** *Nature.* 2016; 533(7604): p. 481-486.
31. Shiroma P, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thuras P, Albott C, et al. **Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression.** *Journal of Affective Disorders.* 2014; 155: p. 123-129.
32. Khavanin A, Moezzi M, Motamed H, Parozan S, Hosseini A. **Intranasal Ketamine Versus Intravenous Ketorolac for Pain Control in the Renal Colic: A Randomized Clinical Trial Study.** *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care.* 2021; 10(3): p. e114775.
33. Mathew S, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. **Ketamine for treatment-resistant unipolar depression.** *CNS Drugs.* 2012; 26(3): p. 189-204.
34. Singh J, Fedgchin M, Daly E, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. **A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression.** *American Journal of Psychiatry.* 2016; 173(8): p. 816-826.

35. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. **Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study.** *Journal of Pain and Symptom Management.* 2000; 20(4): p. 246-252.

5. DISCUSIÓN GENERAL

5.1 Ketamina

Con el paso de los años y los estudios realizados, el uso de ketamina está aumentando en todo el mundo. Una sola búsqueda en internet puede generar más de 35.000 resultados sobre la ketamina, sus usos, dosis, efectos y administraciones, lo que destaca la importancia de este medicamento para el tratamiento de distintas enfermedades. La ketamina es un fármaco que fue sintetizado en la década de 1960 con el propósito de ser utilizado como anestésico. Las propiedades farmacológicas más importantes de la ketamina se atribuyen a su acción como antagonista no competitivo de los receptores NMDA (198). El NMDA es un receptor ionotrópico (canal de iones transmembrana activado por ligando) dentro del sistema de neurotransmisión glutamatérgico, junto con los receptores AMPA y kainato. El glutamato sirve como el principal neurotransmisor excitatorio en el SNC. Precisamente por esto último, se postula que sus efectos analgésicos en dosis subanestésicas se deben principalmente al antagonismo del receptor NMDA en el cerebro y la médula espinal (115, 199), los cuales son importantes para el aprendizaje, la memoria y la plasticidad sináptica.

La mayoría de las revisiones sistemáticas sobre la ketamina han confirmado que uno de los enantiómeros (S+) de los dos tipos de moléculas que conforman la ketamina es más potente que el otro (enantiómero R-), y aproximadamente dos veces más eficaz que la mezcla racémica (137, 200, 201). Por dicha razón, se ha demostrado que la ketamina también tiene otros efectos farmacológicos. Por ejemplo, se ha descrito que la ketamina inhibe el canal catiónico activado por hiperpolarización (HCN1) (202), activa la vía del óxido nítrico-guanosina-monofosfato cíclico (cGMP) (203), modula los receptores opioides e inhibe los receptores nicotínicos de acetilcolina (132, 204). Aun así, el uso de ketamina está limitado debido a varios factores, como la incidencia de diversos efectos secundarios (p. ej., excitación, alucinaciones, y ataques de pánico, por citar algunos), la disponibilidad de nuevas alternativas, sus reacciones de aparición perturbadoras y el potencial de abuso por parte de los individuos.

Con respecto al dolor, se ha confirmado que los receptores NMDA están involucrados en la amplificación de las señales del dolor, el desarrollo de la sensibilización central y la tolerancia a los opioides (205, 206, 207). De hecho, en relación a esto último, se ha demostrado que la ketamina tiene efectos antihiperálgicos (reduce la tolerancia a los opioides) e inmunomoduladores, al suprimir de forma dosis-dependiente la IL-2 e IFN- γ de los linfocitos T activados, lo cual reduce el dolor (208, 209). Además, también se ha informado que la ketamina modula y/o inhibe la transmisión del dolor al limitar la activación de los astrocitos y la microglía (210, 211), lo que la convierte en una potencial herramienta beneficiosa en el tratamiento del dolor. Aun así, esto depende de otros factores como las características – clínicas, factores de riesgos, otros – de los pacientes y la intervención clínica (dosis, tolerancia, vía de administración, seguridad, otros) (200).

En cuanto a la administración, es importante destacar que la ketamina es soluble tanto en agua como en lípidos, lo que la convierte en un medicamento fácilmente administrable por una variedad de vías. Esta característica aumenta su versatilidad y su idoneidad para muchos entornos clínicos. De hecho, las consideraciones clínicas son fundamentales al elegir una vía de administración para evitar concentraciones subóptimas. Las vías tradicionales para la administración de la ketamina son la intravenosa o la intramuscular, que proporciona los porcentajes más altos de biodisponibilidad (212). Sin embargo, estas rutas no siempre se pueden lograr en algunas circunstancias (por ejemplo, emergencias, niños y pacientes obesos). Por ello, diferentes estudios han investigado otras vías alternativas de administración de la ketamina, entre ellas la intraósea (213), oral (biodisponibilidad baja) (214), tópica, rectal e intranasal (opción rápida por la absorción sistémica), cada una con diferentes efectos y biodisponibilidad (215).

Debido a lo anterior, se ha reportado que la ketamina tiene una vida media notablemente corta, que oscila entre 100 y 200 minutos y se metaboliza por completo en unas pocas horas después de la dosificación (196). El metabolismo inicial de la ketamina ocurre a través de la oxidación por parte de la familia de enzimas citocromo P450, en particular CYP3A4 y CYP2B6, dando lugar a norketamina, 6-

hidroxiketamina y 4-hidroxiketamina. La norketamina retiene la actividad farmacológica y se considera el principal metabolito, ya que aproximadamente el 80% de la ketamina se metaboliza a esta forma, mientras que el 20% restante se metaboliza por una de dos vías a 4- o 6-hidroxiketamina antes de metabolizarse posteriormente a hidroxinorketamina (el exceso se excreta por la orina) (137).

Finalmente, hay que comentar que, gracias a todos estos antecedentes y complejos mecanismos de acción, la ketamina se ha convertido en un fármaco versátil que se ha utilizado con éxito en diversas aplicaciones clínicas en todo el mundo. Hoy en día, el uso de la ketamina no se limita a la anestesia, sino que se está usando ampliamente como fármaco de tercera línea para el dolor oncológico, cuando el dolor no ha respondido a los opioides (126). Esta idea es sustentada por diferentes informes de casos publicados en muchos países. No obstante, se deben realizar más estudios, pues los ensayos clínicos desarrollados hasta la fecha son cuestionados y discrepan unos de otros. Por tanto, es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en relación con la ketamina pueden evolucionar a medida que se dispongan de nuevas evidencias, y que para evaluarlos es necesario tomar en consideración las recomendaciones de la intervención basada en la evidencia científica.

5.2 La ketamina intranasal en el dolor oncológico

El dolor es uno de los síntomas más comunes, debilitantes y temidos del cáncer. Es un fenómeno complejo, en el que participan componentes sensoriales, afectivos, cognitivos y conductuales. El dolor del cáncer es frecuente en casi el 50% de todos los pacientes y en más del 70% de los pacientes con cáncer avanzado (216). Aproximadamente la mitad de los pacientes que padecen cáncer avanzado experimentan un dolor de moderado a intenso, mientras que casi una cuarta parte de los pacientes sufren un dolor más intenso (217). En la actualidad, el tratamiento del dolor oncológico crónico todavía depende principalmente de la terapia basada en opioides que, lamentablemente, a menudo se asocia con tolerancia a los mismos, dependencia, hiperalgesia y alodinia. En consecuencia, se agregan analgésicos adyuvantes en un intento de aumentar el índice terapéutico de los opioides (218). Uno

de estos y que ha tenido gran impacto en la actualidad es la ketamina, que se ha utilizado para tratar varios síndromes de dolor crónico (119, 219), especialmente aquellos que tienen un componente neuropático y el dolor del cáncer. Las dosis bajas son preferibles, ya que la ketamina tiene efectos secundarios dependientes de la dosis. Como resultado, la ketamina siempre se administra en dosis bajas y se aumenta a dosis más altas si es necesario.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral apoyan la eficacia de la ketamina intranasal como tratamiento para el dolor oncológico, ya que se ha observado una disminución del dolor de alrededor del 67% después de un día de tratamiento y hasta el 75% después de dos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones al respecto, ya que la mayoría de los estudios y artículos encontrados en la literatura evalúan la eficacia de la ketamina en el contexto del dolor crónico no oncológico y solo unos pocos examinan su eficacia en el dolor crónico oncológico. Aun así, varios resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los de otros autores. Por ejemplo, Carr *et al.* (220) informaron del efecto de la ketamina intranasal sobre 20 sujetos en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los resultados de la intervención mostraron una intensidad del dolor irruptivo significativamente más baja ($p < 0,0001$) después de la administración de ketamina intranasal, y el alivio del dolor se produjo dentro de los 10 minutos posteriores y duró hasta 60 minutos. A pesar de esto, nuestros hallazgos tuvieron un efecto más prolongado.

Por su parte, Shteamer (195) y Singh (221) destacaron la importancia que tiene la vía intranasal en el tratamiento del dolor oncológico, pues informaron que evita la ruta intravenosa, existe la posibilidad de repetir más rápido las dosis, una mayor absorción y biodisponibilidad. Aunque, en cuanto a esta última, los resultados alcanzaron una capacidad de retención del 55%, la cual es más alta que los registros de 25% y 50% informados por Khavanin *et al.* (222) y Mathew *et al.* (223), respectivamente.

En otro estudio, también se reportó resultados similares a los obtenidos en esta tesis doctoral, confirmando que la administración intranasal de dosis bajas de ketamina reduce significativamente el dolor neuropático causado por el cáncer (215). Aunque,

en comparación con otras vías de administración, se encontraron cinco ensayos controlados aleatorios relacionados con el tema de la analgesia con ketamina en pacientes de cuidados paliativos: estos estudios evaluaron la ketamina a través de las vías de administración subcutánea (224), intravenosa (225), epidural (226), oral (227) e intratecal (228). Tres estudios informaron un efecto analgésico significativo (225, 226, 227), mientras que dos estudios no encontraron resultados estadísticamente significativos (224, 228). Para los pacientes que recibieron ketamina, estos estudios informaron un requerimiento de opioides más bajo, una puntuación de dolor más baja y un período más prolongado de analgesia adecuada en comparación con el control. Cabe señalar que el número total de pacientes inscritos en estos estudios de analgesia sigue siendo pequeño y se deben realizar más ensayos antes de tomar las determinaciones finales sobre la eficacia.

Además de las cinco investigaciones anteriores, existen múltiples estudios prospectivos, no aleatorizados y no controlados en los que los investigadores muestran disminuciones en las calificaciones del dolor con la ketamina oral, subcutánea, sublingual, intranasal e intravenosa (229, 230, 231). Sin embargo, estos estudios deben interpretarse con cautela a la luz de su naturaleza (no controlada y no enmascarada). De hecho, aunque se ha confirmado que la ketamina intranasal es eficaz en el tratamiento del dolor crónico, existen pocos datos sobre su uso como analgésico adyuvante de los opioides para el tratamiento del dolor por cáncer. Pese a ello, se ha demostrado que la ketamina intranasal puede ser utilizada para controlar el dolor en pacientes con cáncer (221).

Sobre los resultados obtenidos, pensamos que no existe una explicación única y sencilla. Sin embargo, se puede argumentar que la ketamina intranasal había causado una disminución inicial de la hiperalgesia y, en consecuencia, un alivio del dolor que continuó mucho más allá del período de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Este efecto puede estar relacionado con la desensibilización por ketamina de los receptores NMDA centrales y, quizás, también por un restablecimiento de los circuitos cerebrales glutamatérgicos implicados en la transmisión del dolor (232), causados por la norketamina, pues se ha reportado que ésta es eficaz para prevenir la sensibilización

central y revertir una hiperalgesia establecida (233). Sin embargo, esto sugiere que necesitamos más datos farmacocinéticos y farmacodinámicos sobre la ketamina y la norketamina en relación con diferentes regímenes de administración y situaciones clínicas caracterizadas por diferentes mecanismos de dolor antes de poder dar una explicación definitiva de los datos actuales.

En consecuencia, según la experiencia del investigador en pacientes con cáncer avanzado y dolor intratable, solo se puede argumentar que las dosis subanestésicas de ketamina pueden producir un alivio objetivo del dolor con pocos efectos secundarios. También encontramos que es más efectivo cuando se usa a corto plazo o como complemento de los opioides y medicamentos complementarios, como agentes para el dolor neuropático, relajantes musculares, esteroides y AINEs. Por lo tanto, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela y tomando en cuenta las limitaciones del mismo (por ej., el número de pacientes, comparación con otras vías de administración, evaluación como complemento u otros identificados).

5.3 Ketamina intranasal en el tratamiento depresivo de pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer son más propensos a sufrir depresión y presentan una mayor tasa de suicidio. Los estudios epidemiológicos podrían demostrar que los pacientes con ciertos tipos de cáncer tienen casi el doble de probabilidad de suicidarse en comparación con la población general (234). Aliviar inmediatamente la depresión puede prevenir el suicidio. Sin embargo, la mayoría de los antidepresivos actualmente disponibles tardan semanas, o incluso meses, en surtir efecto. En la búsqueda de un tratamiento más efectivo para los trastornos psiquiátricos en los pacientes oncológicos, la ketamina ofrece una alternativa prometedora a los antidepresivos convencionales debido a su rápido inicio de acción y aparente eficacia. En términos más generales, la ketamina parece tener eficacia en el tratamiento de múltiples trastornos de internalización, como la depresión, ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo (235, 236).

Se cree que la ketamina afecta distintas áreas del cerebro; sin embargo, los mecanismos de acción aún se encuentran en debate. Por ejemplo, algunos estudios han informado que este fármaco presenta efectos tanto directos como indirectos en la neurotransmisión glutamatérgica, dopaminérgica y serotoninérgica (237, 238). También se ha demostrado que modula la actividad de la vía de señalización de la rapamicina en mamíferos (mTOR), desplazando la actividad de las regiones subcorticales y límbicas hacia la corteza prefrontal medial y lateral del cerebro (223), lo cual tiene el potencial de revertir el deterioro de la vía de señalización de mTOR que se observa en los principales trastornos depresivos.

Además, las imágenes con fluorodesoxiglucosa también han demostrado un cambio distintivo en el metabolismo en la corteza cingulada anterior subgenual, lo que puede explicar la respuesta antidepresiva a la ketamina (239). Los hallazgos de un meta-análisis se sumaron a la evidencia existente que respalda a la ketamina como una opción de tratamiento novedosa para la depresión, pues se constató una alta tasa de respuesta y un efecto rápido (136).

La investigación sobre los efectos antidepresivos de la ketamina comenzó con el uso intravenoso y se expandió gradualmente a métodos subcutáneos, orales, intranasales y otros en los últimos años (240). El medicamento también cambió de ketamina a esketamina. Ya en 2015, Caddy *et al.* (241) demostraron los efectos antidepresivos de la ketamina intravenosa al observar que la puntuación de la MADRS disminuyó a 6,16 en 2 a 4 h, 9,96 en 24 h y 4,09 en 28 días. Nuestros resultados mostraron un efecto más prolongado sobre la depresión que los resultados de Caddy *et al.* debido a la rápida acción de la vía de administración intranasal. Varios estudios también demuestran que después de una única infusión intravenosa de dosis subanestésicas de ketamina, sus efectos antidepresivos comienzan en cuestión de horas y se mantienen durante un promedio de 4 a 7 días (143). Aun así, existen pocos estudios que comparen diferentes vías de administración.

La biodisponibilidad de la ketamina también ha sido confirmada por algunos informes de casos (222, 223, 242). En uno de ellos, se demostró una efectividad del tratamiento

del 66,7%, lo que es similar a los resultados informados por Singh *et al.* (68,8%) (243), aunque inferiores a los reportados por Howland (244). Las diferencias se las atribuye a la vía de administración.

Otras investigaciones recientes, como la realizada por Berman *et al.* (245) afirman una gran efectividad de la ketamina para la depresión, pues después de evaluar durante 72 horas, se obtuvieron resultados positivos con una disminución en la escala de medición MDRS de 14 puntos en el grupo tratado con ketamina en comparación con el grupo que recibió un placebo. En otros estudios, como el realizado por Abdallah (246), se aprecia una pronta respuesta a los efectos de la aplicación de la ketamina, pues de acuerdo con sus resultados, estos se hacen evidentes dentro de 2 y 4 horas posterior a una única dosis, mientras que sus efectos antidepresivos se mantienen de 3 a 7 días. Autores como Quibell *et al.* (112) y Niester *et al.* (218), destacan las potencialidades que tiene la ketamina en sus diferentes aplicaciones, suponiendo una gran ventaja en el tratamiento paliativo del cáncer.

En el presente estudio, se describieron los efectos antidepresivos de la administración intranasal de ketamina, que no se observaron en el grupo tratado con placebo, en pacientes con cáncer avanzado durante la rehabilitación hospitalaria. Los efectos antidepresivos y antisuicidas de la ketamina se observaron significativamente $2,3 \pm 0,73$ hrs después de la administración y, por lo general, duraron al menos 72 horas. No se detectó aumentos significativos de síntomas psiquiátricos emergentes relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron ketamina durante los 3 días de seguimiento. Además, teniendo en cuenta que no hay agentes farmacológicos disponibles que tengan una escala de tiempo similar a la de la ketamina, la solución salina se usó en este estudio como agente de control. Los resultados demostraron que el grupo A, que fue tratado con ketamina, presentó diferencias significativas en el tratamiento antidepresivo en comparación al grupo B (recibieron placebo + morfina). Sin embargo, el placebo mostró un efecto antidepresivo atribuido al efecto nocebo. Sobre esto, Frisaldi *et al.* (247) sugiere que los cambios cerebrales asociados con la respuesta al placebo pueden estar relacionados con la serotonina. Sin embargo, se

necesitan exactamente más investigaciones para determinar el papel de la serotonina en la respuesta al placebo y el mecanismo de acción de la ketamina en la depresión. En conjunto, los resultados sugieren que la ketamina es segura y bien tolerada a corto plazo en pacientes deprimidos cuando se administra a una dosis subanestésica de 0,5 mg/kg durante 30 minutos. Sin embargo, será de gran importancia evaluar tanto la seguridad como la tolerabilidad de la ketamina, incluso más allá de la primera infusión de ketamina. Por ello, es importante realizar más estudios en los pacientes con cáncer, pues los realizados en esta población aún son limitados. Aun así, los resultados presentados en este estudio, al igual que otros, muestran un avance prometedor de la ketamina en el tratamiento paliativo (248, 249, 250, 251).

5.4 Efectos secundarios de la ketamina intranasal

Existe una gran cantidad de evidencia de estudios controlados en voluntarios y pacientes, así como informes de casos que describen los riesgos y efectos secundarios del uso de ketamina. Por esta razón, los efectos adversos de la ketamina pueden limitar su uso en el cuidado paliativo. Los efectos secundarios del uso clínico de ketamina se pueden dividir en relacionados con el SNC, cardiovasculares y hepáticos.

Los efectos más importantes sobre el SNC son psicotrópicos o psicodélicos (252), aunque los efectos secundarios psicodélicos se producen de forma dependiente de la dosis, ya que se presentan en dosis relativamente altas. En cualquier caso, tanto la percepción interna como externa de la realidad se ven afectadas, pudiendo provocar alucinaciones auditivas, ideas paranoides, sentimientos de ansiedad, incapacidad para controlar los pensamientos, desrealización en el tiempo y el espacio, alucinaciones visuales, aumento de la conciencia del sonido y el color. Además, a menudo se percibe una intensa sensación de euforia que algunos pacientes experimentan como extremadamente desagradable. Otros efectos incluyen mareos, visión borrosa, vértigo, náuseas/vómitos y pesadillas (253, 254). En nuestro caso, la población de estudio experimentó efectos sobre el SNC con mayor frecuencia en presencia de náuseas y eritema, siendo estos similares al estudio de Mercadante *et al.* (225), pero diferentes

al de Benítez-Rosario *et al.* (255) con otros eventos adversos (la salivación y el insomnio).

Bell *et al.* (256) realizaron una segunda revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, que evaluó la administración de ketamina en el dolor crónico por cáncer. Los autores concluyeron que la ketamina aumentó la eficacia de la morfina en el tratamiento del dolor neoplásico y redujo la dependencia de la morfina, y recomendaron el uso de diazepam para el control de los efectos secundarios de la ketamina (alucinaciones).

En el mismo contexto, la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) (257), en la reunión anual de 2019, estableció que uno de cada tres pacientes con dolor presentaba efectos secundarios tras la administración de la ketamina, como alucinaciones y trastornos visuales, aunque enfatizaron que es un analgésico eficaz frente a los dolores crónicos.

La ketamina posee un efecto inotrópico negativo directo y un efecto estimulante indirecto sobre el sistema cardiovascular. La estimulación se debe a la activación del sistema simpático. La depresión miocárdica se puede observar después de la infusión de ketamina en dosis altas o durante la administración repetida (de minutos a horas) de ketamina. La estimulación cardiovascular se caracteriza por taquicardia, hipertensión sistémica y pulmonar, y aumentos en el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno del miocardio (258). Por lo tanto, estos datos indican que se requiere un alto control y monitoreo cuando se trata de pacientes con enfermedades cardiovasculares. Cabe reconocer que el seguimiento de los efectos secundarios es un factor importante en la aplicación de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico y como antidepresivo, puesto que diversas son las investigaciones, como la de Hardy *et al.* (224), que confirman el elevado número de pacientes que abandonan el tratamiento de la ketamina en comparación de los que fueron tratados con placebo (suero salino). A pesar de ello, parece probable que un enfoque realista equilibrado hacia el uso de ketamina para la depresión y el dolor crónico oncológico puede tener un resultado más

favorable para la salud pública que el enfoque negativo de otros tratamientos y medicamentos (esto incluye a los opioides y antidepresivos).

En resumen, la ketamina es el primer fármaco que ejerce un impacto sobre la depresión y dolor crónico oncológico. Sin embargo, los efectos adversos pueden ser una limitante para su aplicación. De hecho, la eficacia y seguridad de su uso a medio y largo plazo aún no han sido bien investigadas. Por tanto, aunque la evidencia de estudios anteriores sugiere que la ketamina mejora significativamente la calidad de vida los pacientes con cáncer, la extrapolación de estos resultados debe intentarse con cautela, ya que la mayoría de los estudios realizados se basan en poblaciones pequeñas y con metodologías poco exhaustivas, siendo escasos los estudios controlados y aleatorizados que muestran la efectividad y oportunidad que tiene la ketamina en el tratamiento paliativo del dolor y la depresión en estos pacientes con dolor crónico oncológico.

6. CONCLUSIONES

1. La ketamina es un analgésico de tercera línea y representa una opción para los pacientes con dolor oncológico no controlado y que presentan una resistencia al tratamiento con opioides y coanalgésicos. En estos pacientes, la ketamina reduce los requerimientos de opioides y disminuye la tolerancia a algunos de ellos.
2. Los pacientes a quienes se les administró ketamina experimentaron una mejoría analgésica estadísticamente significativa con relación a los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,05$): El grupo A (pacientes que recibieron ketamina + morfina) presentó una disminución del dolor significativamente ($p = < 2.2e-16$) mayor al del grupo B (pacientes que recibieron el placebo + morfina) en los tres días de evaluación.
3. Se ha constatado el efecto positivo de dosis bajas de ketamina intranasal utilizada principalmente como adyuvante analgésico en una variedad de neoplasias que cursan con dolor difícil de tratar.
4. La ketamina administrada por vía intranasal es una terapéutica segura, eficaz y rápida para reducir los síntomas depresivos (incluida la tendencia al suicidio) y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La mejoría fue significativamente mayor en el grupo de ketamina que en el grupo que recibió placebo. El tiempo de respuesta al tratamiento es más rápido y de acción más prolongada que el descrito con otras vías de administración.
5. Los mecanismos subyacentes a las acciones antidepresivas de la ketamina no solo proporcionarían conocimientos vitales sobre la neurobiología de las enfermedades afectivas en pacientes con cáncer, sino que también podrían ayudar a desarrollar la próxima generación de fármacos antidepresivos de

acción rápida, pues se ha demostrado que la ketamina es muy eficaz y ejerce respuestas más rápidas.

6. Una evaluación adecuada de la duración del efecto analgésico/antidepresivo y la respuesta a los fármacos posibilita la reducción o prevención de posibles efectos adversos. Las dosis pueden ajustarse para mantener la analgesia mediante la administración continua. Sin embargo, debería confirmarse en futuros estudios de administración prolongada de ketamina.
7. La ketamina puede ser una opción de tratamiento alternativa para la depresión y el dolor crónico del cáncer en pacientes que no responden bien a los analgésicos y antidepresivos estándar u otros tratamientos.
8. El presente estudio ayuda a sentar las bases para un ensayo controlado aleatorizado que podría determinar de manera concluyente si la ketamina, un fármaco fácil de administrar a través de múltiples vías, podría ser un agente de elección en los pacientes oncológicos.
9. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad con ketamina intranasal en dosis bajas son generalmente buenos en pacientes con depresión y dolor oncológico. Los beneficios de la ketamina son transitorios y pueden durar algunas semanas después de la administración. Sin embargo, faltan datos sobre la administración repetida de ketamina intranasal en dosis más altas y tiempos más prolongados.
10. Los efectos adversos pueden ser un limitante en la administración de ketamina en algunos pacientes. Sin embargo, esto puede estar sujeto a las características del paciente (aspectos clínicos, patológicos, sociodemográficos, etiológicos, otros). Los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia en la administración intranasal de la ketamina son las náuseas y el eritema.

7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. McCaffery M. *Nursing Practice Theories Related to Cognition, Bodily Pain, and Man-environment Interactions*. Los Angeles:University of California; 1968.
2. *Clasificación Internacional de Enfermedades*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Secretaría General Técnica. Serie Información y Estadísticas Sanitarias; 2012.
3. Turner JA, Arendt-Nielsen L. Four decades later: what's new, what's not in our understanding of pain. *Pain*. 2020; 161(9): 1943-1944.
4. RAE. *Diccionario de la lengua española*. Edición del tricentenario; 2014.
5. Christiansen S, Cohen SP. Chronic Pain: Pathophysiology and Mechanisms. In: Manchikanti L, Kaye AD, Falco FJE, Hirsch JA, editors. *Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 15-25.
6. López-Muñoz F, Álamo C. La fisiología del dolor en la obra de René Descartes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 1997; 4: 325-333.
7. López-Muñoz F, Álamo C. “El Tratado del Hombre”: interpretación cartesiana de la neurofisiología del dolor. *Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y de la Ciencia*. 2000; 52: 239-267.
8. Woessner J. Overview of pain: Classification and concepts. In: Boswell M, Cole E, editors. *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. Boca Raton: CRC Press; 2005. p. 35-48.
9. López A, García F, Sierra M, Ortiz J. Dolor. In: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. editors. *Tratado de geriatría para residentes*. Madrid: IM&C; 2007. p. 721-731.
10. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*. 2005; 28(3): 33-37.
11. Mesas Á. Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor. *Veterinary Journal*. 2012; 160(2): 126-134.

12. López M. *Prevención del dolor agudo postoperatorio en cirugía oncológica de mama: comparación de opioides versus ketamina como analgesia intraoperatoria* [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2020.
13. Zegarra JW. Physiopathological bases of the pain. *Acta Médica Peruana*. 2017; 24(2): 1-10.
14. Díaz R, Marulanda F. Dolor crónico nociceptivo y neuropático en población adulta de Manizales (Colombia). *Acta Médica Colombiana*. 2011; 36(1), 10-17.
15. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: Iniciativa "pain Proposal". *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2014; 21(1): 16-22.
16. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18): 1630-1635.
17. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Medicine*. 2004; 5(SUPPL. 1): S9-S27.
18. Velasco M. Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2014; 25(4): 625-634.
19. Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, et al. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain*. 2010; 151(3): 711-721.
20. Leyva M, Torres R, Ortiz L, Marsinyach I, Navarro L, Mangudo AB, et al. Positioning document of the Spanish Association of Paediatrics Group for the study of paediatric pain on the Registration of Pain as fifth vital sign. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2019; 91(1): 58-e6.
21. Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá F, Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre MV, Capdevila-García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2018; 25(4): 228-236.
22. Vidal J, de Andrés J, Gálvez R, Goicoechea C, Margarit C, Montero A, et al. *Manual de medicina del dolor: fundamentos, evaluación y tratamiento*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.

23. Elsevier. Exploración: constantes vitales y valoración del dolor. Elsevier; 2019. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/enfermeria/exploracion-constantes-vitales-y-valoracion-del-dolor>.
24. McMahon SB, Koltzenburg M, Ma IT, Turk DC. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
25. Pangarkar S, Pham QG, Eapen BC. *Manejo del Dolor. Fundamentos E Innovaciones*. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2021.
26. Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomía. Texto y Atlas en Color*. Barcelona: Elsevier; 2019.
27. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*. 2005; 9(4): 463-484.
28. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*. 2017; 9(10): e1754.
29. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1952; 96(3): 415-495.
30. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1954; 100(2): 297-379.
31. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2016; 23(3): 201-208.
32. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C. Pathophysiology of pain. *Disease a Month*. 2013; 59(10): 330-358.
33. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007; 55(3): 377-391.
34. Simpson JA, Fitch W. Sensation. In: Simpson JA, Fitch W, editors. *Applied Neurophysiology*: Butterworth-Heinemann; 2013. p. 55-62.
35. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120(11): 3760-3772.
36. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, et al. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. *Cell Reports*. 2017; 21(11): 3102-3115.
37. Cervero F, Laird J. Visceral pain. *Lancet*. 1999; 353(9170): 2145-2148.

38. Tech. Neuroanatomía y neurobiología del dolor. Neurología. Available from: <https://www.techtitute.com/ec/enfermeria/blog/neuroanatoma-neurobiologia-dolor>
39. Wu G, Ringkamp M. Physiology of Cutaneous Nociceptors. In: Fritsch B, editor. *The Senses: A Comprehensive Reference*. Oxford: Elsevier; 2020. p. 68-87.
40. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993; 55(1): 5-54.
41. Yam M, Loh Y, Tan CS, Khadijah S, Abdul N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal Molecular Science*. 2018; 19(8): 2164.
42. Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139(2): 267-284.
43. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. John F. Kennedy Blvd: Elsevier Health Sciences; 2020.
44. Florentino ÉJ. Péptidos opioides endógenos, dolor y adicción. *Synapsis*. 2010; 3(1): 33-39.
45. Caballero D. *Evaluación de nuevos opioides agonistas no peptídicos del tipo delta y mu sobre las funciones inmunológicas de macrófagos y linfocitos de humano y rata, y sus efectos antitumorales en contra de líneas mieloides y linfoides* [Master's thesis]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2002.
46. Waldhoer M, Bartlett S, Whistler J. Opioid Receptors. *Annual Review of Biochemistry*. 2004; 73(1): 953-990.
47. Connor M, Christie MD. Opioid receptor signalling mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1999; 26(7): 493-499.
48. Salvador M, Ezequiel U, Sandoval E, Acosta M. Mecanismos Neurocognitivos de la motivación en el entrenamiento físico. *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud*. 2020; 2(1): 82-97.
49. Torre-Mollinedo F, Azkue J, Callejo-Orcasitas A, Gomez-Vega C, La-Torre S, Arizaga-Maguregui A, et al. Analgesicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2007; 104(4): 156-164.

50. Núñez C. *Caracterización de los cambios celulares y moleculares en el sistema cerebral del estrés durante la dependencia de morfina* [Doctoral dissertation]. Murcia: Universidad de Murcia; 2008.
51. Aimone LD, Yaksh TL. Opioid modulation of capsaicin-evoked release of substance P from rat spinal cord in vivo. *Peptides*. 1989; 10(6): 1127-1131.
52. Terman BJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loser JD, Butler SH, Champion CR, and others, editors. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 84122
53. Ball JW, Dains JE, Flynn JA, Solomon BS, Stewart RW. *Seidel's Physical Examination Handbook: An Interprofessional Approach*. London: Elsevier; 2018.
54. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: Psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology*. 1991; 66(1): 190-211.
55. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, Kerfeld MJ, Smith TA, Reisbig MD, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clinical Translation Science*. 2015; 8(6): 848-856.
56. Lv Q, Wu F, Gan X, Yang X, Zhou L, Chen J, et al. The Involvement of Descending Pain Inhibitory System in Electroacupuncture-Induced Analgesia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2019; 13: 38.
57. Ossipov M, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion Supportive and Palliative Care*. 2014; 8(2): 143-151.
58. Guevara U, Gutiérrez C, Betancourt J, Córdova J. Epidemiología del dolor crónico en México. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2010; 33(4): 207-213.
59. Reyes D, González J, Mohar A, Meneses A. Epidemiología del dolor por cáncer. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2011; 18(2): 118-134.
60. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2004; 11(5): 260-269.
61. Bilbeny N. Dolor Crónico en Chile. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2019; 30(6): 397-406.

62. Hollingshead N, Meints S, Middleton S, Free C, Hirsh A. Examining influential factors in providers' chronic pain treatment decisions: a comparison of physicians and medical students. *BMC Medical Education*. 2015; 15(1): 164.
63. Bentley N, Awad A, Patil P. Physiology and Pathophysiology of Chronic Pain. In: Krames ES, Peckham PH, Rezai AR, editors. *Neuromodulation*. New York: Academic Press; 2018. p. 565-573.
64. Scholz J. Mechanisms of chronic pain. *Dolor Molecular*. 2014; 10(Suppl 1): O15.
65. Tuchman M, Barrett J, Donevan S, Hedberg T, Taylor C. Central sensitization and Ca(V) $\alpha_2\delta$ ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *Journal of Pain*. 2010; 11(12): 1241-1249.
66. Krames ES. The Role of the Dorsal Root Ganglion in the Development of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 2014; 15(10): 1669-1685.
67. Ellison DL. Physiology of Pain. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2017; 29(4): 397-406.
68. El País. Dolor crónico: un problema que afecta a tres de cada diez latinoamericanos, según estudio. Quito: El país; 2019. Available from: <https://www.elpais.com.co/salud/dolor-cronico-un-problema-que-afecta-a-tres-de-cada-diez-latinoamericanos-segun-estudio.html>
69. La Hora. El dolor crónico es un problema subestimado. Quito: La Hora; 2019. Available from: <https://www.lahora.com.ec/secciones/el-dolor-cronico-es-un-problema-subestimado/>
70. Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2019; 123(2): e273-e283.
71. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(1): 13-18.
72. Nicholas M, Molloy A, Tonkin L, Beeston L. *Manage your Pain: Practical and Positive Ways of Adapting to Chronic Pain*. Sídney: Souvenir Press Limited; 2019.
73. Tanabe M, Takasu K, Yamaguchi S, Kodama D, Ono H. Glycine Transporter Inhibitors as a Potential Therapeutic Strategy for Chronic Pain with Memory Impairment. *Anesthesiology*. 2008; 108(5): 929-937.

74. Zhou YQ, Liu DQ, Chen SP, Sun J, Wang XM, Tian YK, and others. Minocycline as a promising therapeutic strategy for chronic pain. *Pharmacological Research*. 2018; 134: 305-310.
75. Teixeira PT. La terapia cognitivo-conductual y su relevancia en el proceso terapéutico. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2021; 1(3): 86-97.
76. Guo J, Wang H, Jin X, Jia D, Zhou X, Tao Q. Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury. *Oncotarget*. 2017; 8(32): 52923-52934.
77. Chen SP, Zhou YQ, Liu DQ, Zhang W, Manyande A, Guan XH, et al. PI3K/Akt Pathway: A Potential Therapeutic Target for Chronic Pain. *Current Pharmaceutical Design*. 2017; 23(12): 1860-1868.
78. Guedon MG, Wu S, Zheng X, Churchill CC, Glorioso JC, Liu C-H, et al. Current Gene Therapy using Viral Vectors for Chronic Pain. *Molecular Pain*. 2015; 11(1): s12990-015-0018.
79. Diatchenko L, Parisien M, Jahangiri Esfahani S, Mogil JS. Omics approaches to discover pathophysiological pathways contributing to human pain. *Pain*. 2022; 163(Suppl 1): S69-S78.
80. Freidin MB, Lauc G, Allegri M, Primorac D, Williams FM. Using omics in chronic pain conditions to delineate mechanisms and provide new therapeutic strategies. *Pain Management*. 2016; 6(3): 211-215.
81. Deer TR, Levy R, Prager J, Buchser E, Burton A, Caraway D, et al. Polyanalgesic Consensus Conference-2012: recommendations to reduce morbidity and mortality in intrathecal drug delivery in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2012;15(5): 467-482.
82. Caristi D, Miotto L, Piva M. Pain management and patient satisfaction. In: Gullo A, editor. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine A.P.I.C.E.* Milano: Springer Milan; 2006. p. 819.
83. Bonica J. Basic Principles in Managing Chronic Pain. *Archives of Surgery*. 1977; 112(6): 783-788.

84. Schenk M, Hoffmann E, Urnauer H, Schug S, Jaehnichen G, Harper SJ. General Principles of Pain Management. In: Spies C, Schug SA, Jaehnichen G, Harper S, Rehberg B, editors. *Pocket Guide Pain Management*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 1-10.
85. Davison S. Atención de apoyo en la enfermedad renal crónica avanzada. In: Yu AC, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M, editors. *Brenner and Rector*. El Riñón. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 2015-2035.
86. Kumar N. *WHO normative guidelines on pain management*. Geneva: World Health Organization. 2007.
87. Montero R, Manzanares A. Escalas de valoración del dolor. *JANO*. 2005; 68(1553): 527-530.
88. Borque J. *Construcción, validación y evaluación de un cuestionario sobre dolor agudo postoperatorio en el hospital de Navarra* [Bachelor's thesis]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2007.
89. Reyes A, de la Gala F, Garutti I. Dolor postoperatorio: Analgesia multimodal. *Patología del aparato locomotor*. 2004;2(3):176-188.
90. Clarett M. *Escalas de evaluación de dolor y protocolo de analgesia en terapia intensiva* [master's thesis]. Buenos Aires: Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento; 2012.
91. Ruedas Y, García C. *Estudio descriptivo prospectivo de corte transversal realizado en pacientes postoperados atendidos en el hospital General de Enfermedades y Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala julio-agosto 2018* [Master's Thesis]. San Carlos de Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2018.
92. González N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005; 12(2): 112-118.
93. White P. Patient-controlled analgesia: the use of on demand opioids in the management of acute pain. In: Fawzy E, editors. *Opioids in anesthesia*. Stineham MA: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 275-292.
94. García-Andreu J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anestesia en México*. 2017; 29(Supl. 1): 77-85.

95. Rahman A. Bonica's Management of Pain. *Anesthesiology*. 2010; 113(6): 1482-1483.
96. Torres L. *Tratamiento del dolor postoperatorio*. Madrid: Ergón; 2003.
97. Proaño R, Chimbo J. *Control de la ansiedad y estrés generado antes de una cirugía bucal mediante el uso de valeriana officinalis en pacientes que asisten a la unidad de atención odontológica Uniandes* [Bachelor's thesis]. Cuenca: Universidad Católica de Cuenca; 2017.
98. Anderson L. What is the Placebo Effect?. *Drugs.com*; 2020. Available from: <https://www.drugs.com/article/placebo-effect.html>
99. Flores O, Santiago P, Rosas M. *Manual de prácticas de farmacología*. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
100. Méndez P. *Nivel de ansiedad mediante el uso de valeriana, melissa officinalis passiflora mollissima, (valeriana, toronjil, pasiflora), versus placebo en cirugía de terceros molares en la Facultad de Odontología de la Universidad Central del Ecuador, periodo 2015* [Bachelor's thesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2016.
101. Lam D, Hernández R. El placebo y el efecto placebo. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2014; 30(3): 214-222.
102. Sobrino S, Alonso O. Efecto placebo. *Endoscopia*. 2006; 18(3): 188-191.
103. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*. 2013; 154(4): 511-514.
104. Molieri CS. *Ventajas y desventajas de la utilización de placebo en estudios de farmacología clínica* [Bachelor's thesis]. Quito: Universidad de Belgrano; 2009.
105. Haga SB, Warner LR, O'Daniel J. The potential of a placebo/nocebo effect in pharmacogenetics. *Public Health Genomics*. 2009; 12(3): 158-162.
106. Benedetti F. The placebo response: Science versus ethics and the vulnerability of the patient. *World Psychiatry*. 2012; 11(2): 70-72.
107. Rodríguez R, González J. Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. *Medisan*. 2011; 15(4): 503-514.
108. Rosseland L, Helgesen K, Breivik H, Stubhaug A. Moderate-to-severe pain after knee arthroscopy is relieved by intraarticular saline: a randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 98(6): 1546-1551.

109. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatria Danubina*. 2014; 26(2): 100-107.
110. Ferreres J, Baños JE, Farré M. Efecto nocebo: La otra cara del placebo. *Medicina Clinica*. 2004; 122(13): 511-516.
111. Piñango D. ¿Qué es el efecto nocebo?. MAPFRE; 2021. Available from: https://www.salud.mapfre.es/enfermedades/reportajes-enfermedades/efecto-nocebo/#Efecto_placebo.
112. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011; 41(3): 640-649.
113. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depression and Anxiety*. 2016; 33(8): 718-727.
114. Gales A, Maxwell S. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. *World Federation of Societies of Anaesthesiologists*. 2018; 381: 1-7.
115. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013; 19(6): 370-380.
116. Radovanović D, Pjević M. Ketamine: In the past thirty years and in the future. *Medicinski Pregled*. 2003; 56(9-10): 439-445.
117. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Reports*. 2018; 3(5): e674.
118. Breuer B, Chang V, Von Roenn J, von Gunten C, Neugut A, Kaplan R, et al. How well do medical oncologists manage chronic cancer pain? A national survey. *Oncologist*. 2015; 20(2): 202-209.
119. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Research*. 2017; 6(F1000 Faculty rev): 1711.
120. Matulewicz P, Kasicki S, Hunt M. The effect of dopamine receptor blockade in the rodent nucleus accumbens on local field potential oscillations and motor activity in response to ketamine. *Brain Research*. 2010; 1366: 226-232.
121. Waelbers T, Polis I, Vermeire S, Dobbeleir A, Eersels J, De Spiegeleer B, et al. 5-HT_{2A} receptors in the feline brain: 123I-5-I-R91150 kinetics and the influence of ketamine measured with micro-SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(8):1428-33.

122. Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2015; 30: 14-20.
123. Zhao J, Wang Y, Wang D. The effect of ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Current Pain and Headache Reports*. 2018; 22(2):1-8.
124. Stevenson C. Ketamine: a review. *Update in Anaesthesia*. 2005; 20(20): 25-29.
125. Kumar A, Kohli A. Comeback of ketamine: Resurfacing facts and dispelling myths. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2021; 74(2): 103-114.
126. Abdollahpour A, Saffarieh E, Zoroufchi B. A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care. *Journal Family Medicine and Primary Care*. 2020; 9(3): 1317-1324.
127. Chen L, Malek T. Follow Me Down the K-hole: Ketamine and Its Modern Applications. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2015; 38(2): 211-216.
128. Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero L, García Mendoza A, Lamas-Aguilar R, Vargas-Sosa M, Encarnación-Martínez M, et al. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2020; 63(1): 6-13.
129. Tabasco M. Utilidad o necesidad de la ketamina en el dolor postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2021; 28(2): 63-66.
130. Neira F, Ortega J. La ketamina en el tratamiento del dolor crónico según medicina basada en la evidencia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2016; 23(6): 292-306.
131. Sierra KV, Miñaca DE, Galarza IW. Consideraciones prácticas sobre epilepsia y manejo anestésico. *Revista Eugenio Espejo*. 2016; 10(2): 78-90.
132. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016; 55(9): 1059-1077.
133. Xu J, Lei H. Ketamine-an update on its clinical uses and abuses. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2014; 20(12): 1015-1020.
134. Domino EF, Warner DS. Taming the ketamine tiger. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010; 113(3): 678-684.

135. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer G, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016; 533(7604): 481-486.
136. Lee E, Della M, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 2015; 37(2): 178-184.
137. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016; 37(7): 865-872.
138. Pai A, Heining M. Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2007; 7(2): 59-63.
139. Royo-Isach J, Magrané M, Domingo M, Cortés B. La «keta» (ketamina): del fármaco a la droga de abuso. *Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas*. *Atención Primaria*. 2004; 34(3): 147-151.
140. Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS Spectrums*. 2013; 18(4): 171-174.
141. Reardon S. Rave drug tested against depression. *Nature*. 2015; 517(7533): 130-131.
142. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia Essays and Researches*. 2014; 8(3): 283-290.
143. Mathew SJ, Murrough JW, Rot M, Collins KA, Reich DL, Charney DS. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010; 13(1): 71-82.
144. Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(6): 1526-1533.
145. López-Millán J, Sánchez-Blanco C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2007; 14(1): 45-65.
146. Riccobono M. Conference: ketamine, an alternative. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014; 37(S1): 179-181.

147. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Design Development and Therapy*. 2019; 13: 3051-3067.
148. Rodríguez R. *Ketamina: Anestésicos generales*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
149. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). *Ficha técnica Ketolar 50 mg/ml solución inyectable*. AEMPS; 2020. p. 1-11.
150. Hussein EM, Al-Rooqi MM, Elkhawaga AA, Ahmed SA. Tailoring of novel biologically active molecules based on N4-substituted sulfonamides bearing thiazole moiety exhibiting unique multi-addressable biological potentials. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020; 13(5): 5345-5362.
151. Bener A, Ayub H, Kakil R, Ibrahim W. Patterns of cancer incidence among the population of Qatar: a worldwide comparative study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2008; 9(1): 19-24.
152. Arem H, Loftfield E. Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *American Journal Lifestyle Medicine*. 2018; 12(3): 200-210.
153. Deo S, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Annals of Surgical Oncology*. 2022; 29(11): 6497-6500.
154. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.
155. National Cancer Institute (NIH). *Estadísticas de cáncer*. NIH; 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/>.
156. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R, Bhutta Z, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016; 388(10053): 1459-1544.
157. Horton S, Gauvreau C. Cancer in low-and middle-income countries: an economic overview. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer:*

- Disease Control Priorities*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015; p. 263-280.
158. Lowy DR, Collins FS. Aiming High--Changing the Trajectory for Cancer. *the New England Journal of Medicine*. 2016; 374(20): 1901-1904.
159. Diaz A. *Distribución porcentual de las muertes por cáncer a nivel mundial en 2020, por región*. Statista Research Department; 2021. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/636267/porcentaje-de-muertes-por-cancer-a-nivel-mundial-por-region/>.
160. SOLCA. *Historia*. SOLCA. Available from: <https://www.solca.med.ec/quienes-somos/historia/>
161. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages 2020*. OMS; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>.
162. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Perfiles oncológicos de los países: Ecuador*. OMS; 2014. Available from: <https://www3.paho.org/>
163. Rodríguez-Velázquez A, Martínez-Basurto A, Lozano-Arazola A, Alvarado-Aguilar S. Náusea, vómito y ansiedad anticipatorios, una explicación conductual. *Gamo*. 2010; 9(1): 25-29.
164. Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the Origin of Cancer Metastasis. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2013; 18(1 - 2): 43-73.
165. Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers*. 2019; 11(4): 510.
166. Brown L, Kroenke K, Theobald D, Wu J, Tu W. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psycho-Oncology*. 2010; 19(7): 734-741.
167. Jim HS, Andersen BL. Meaning in life mediates the relationship between social and physical functioning and distress in cancer survivors. *British Journal of Health Psychology*. 2007; 12(3): 363-381.
168. Araujo A, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque J. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2004; 27:63-75.

169. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: Long-term symptoms in cancer survivors-a systematic review. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2010; 40(2): 163-181.
170. Zurriarain RG. Cuidados paliativos: solución ética acorde con la dignidad humana al final de la vida. *Persona y Bioética*. 2019; 23(2): 180-193.
171. Islam SM, Purnat TD, Phuong NT, Mwingira U, Schacht K, Fröschl G. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. *Global Health*. 2014; 10: 81.
172. Mishra A, Meherotra R. Head and neck cancer: global burden and regional trends in India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(2): 537-550.
173. IARC. *Global Cancer Observatory: Fact Sheets by Population*. WHO. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
174. van den Beuken-van MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*. 2007; 18(9): 1437-1449.
175. León MX, Sánchez-Cárdenas MA, Rodríguez-Campos LF, Moyano J, López A, Gamboa O, et al. Availability and accessibility of opioids for pain and palliative care in Colombia: a survey study. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2022; 50(1): 1-9.
176. Klint Å, Bondesson E, Rasmussen B, Fürst C, Schelin M. Dying With Unrelieved Pain—Prescription of Opioids Is Not Enough. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019; 58(5): 784-791.
177. Meisinger C, Bongaerts B, Heier M, Amann U, Kowall B, Herder C, et al. Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: Results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018; 27(7): 806-814.
178. GAMO. Consenso mexicano de manejo de dolor por cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(Supl 1): 3-34.
179. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018; 361: k1415

180. Nayak M, George A, Vidyasagar M, Mathew S, Nayak S, Nayak B, et al. Quality of Life among Cancer Patients. *Indian Journal of Palliative Care*. 2017; 23(4): 445-450.
181. Vrinten C, McGregor L, Heinrich M, von Wagner C, Waller J, Wardle J, et al. What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population. *Psychooncology*. 2017; 26(8): 1070-1079.
182. van den Beuken-van MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016; 51(6): 1070-1090.
183. Gómez C, Palma S, Calvo S, Riobó P, Robledo P. *Alimentación, nutrición y cáncer: prevención y tratamiento*. Madrid: Editorial de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED); 2016.
184. Yoong J, Poon P. Principles of cancer pain management: An overview and focus on pharmacological and interventional strategies. *Australian Journal for General Practitioners*. 2018; 47: 758-762.
185. Gras I. *Eficacia terapéutica del cannabis en el control del dolor en pacientes oncológicos. Revisión Sistemática* [Master's thesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2015.
186. Sandoya L. Estudio comparativo sobre Coadyuvancia de Ketamina más Morfina versus Morfina en tratamiento de Dolor Oncológico. *Oncología (Ecuador)*. 2020; 30(3): 192-203.
187. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncology Letters*. 2015; 9(4): 1509-1514.
188. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncology*. 2011; 12(2): 160-174.
189. Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004; (32): 32-39.

190. Ahmed E. Antidepressants in Patients With Advanced Cancer: When They're Warranted and How to Choose Therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2019; 33(2): 62-68.
191. Grassi L, Berardi MA, Ruffilli F, Meggiolaro E, Andritsch E, Sirgo A, et al. Role of psychosocial variables on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life among cancer patients: a European study. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2015; 84(6): 339-347.
192. McDermott CL, Bansal A, Ramsey SD, Lyman GH, Sullivan SD. Depression and Health Care Utilization at End of Life Among Older Adults With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal Pain Symptom Management*. 2018; 56(5): 699-708.
193. Grassi L, Nanni MG, Caruso R. Emotional distress in cancer: screening policy, clinical limitations and educational needs. *Journal of Medicine and the Person*. 2010; 8(2): 51-59.
194. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *The American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(1): 28-40.
195. Shteamer JW, Harvey RD, Spektor B, Curseen K, Egan K, Chen Z, et al. Safety of Intranasal Ketamine for Reducing Uncontrolled Cancer-Related Pain: Protocol of a Phase I/II Clinical Trial. *JMIR Research Protocols*. 2019; 8(4): e12125.
196. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018; 43(5): 521-546.
197. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*. 2018; 70(3): 621-660.
198. Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Nobrega R, Finkel JC, Quezado ZM. Subanesthetic ketamine for pain management in hospitalized children,

- adolescents, and young adults: a single-center cohort study. *Journal of Pain Research*. 2017; 10: 787-795.
199. Das V. An Introduction to Pain Pathways and Pain “Targets”. In: Price TJ, Dussor G, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Cambridge: Academic Press; 2015. p. 1-30.
 200. Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 11: 599721.
 201. Pribish A, Wood N, Kalava A. A Review of Nonanesthetic Uses of Ketamine. *Anesthesiology Research and Practice*. 2020; 2020: 5798285.
 202. Zhou C, Douglas JE, Kumar NN, Shu S, Bayliss DA, Chen X. Forebrain HCN1 Channels Contribute to Hypnotic Actions of Ketamine. *Anesthesiology*. 2013; 118(4): 785-795.
 203. Romero TR, Galdino GS, Silva GC, Resende LC, Perez AC, Côrtes SF, et al. Ketamine Activates the l-Arginine/Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate Pathway to Induce Peripheral Antinociception in Rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2011; 113(5): 1254-1259.
 204. Yamakura T, Chavez-Noriega Laura E, Harris RA. Subunit-dependent Inhibition of Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors and Other Ligand-gated Ion Channels by Dissociative Anesthetics Ketamine and Dizocilpine. *Anesthesiology*. 2000; 92(4): 1144-1153.
 205. Trujillo KA. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. *Neurotoxicity Research*. 2002; 4: 373-391.
 206. Brodin E, Ernberg M, Olgart L. Neurobiology: General considerations—from acute to chronic pain. *Norske Tannlegeforenings Tidende*. 2016; 126: 28-33.
 207. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Journal of Pain*. 2009; 10(9): 895-926.
 208. Persson J. Wherefore ketamine?. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2010; 23(4): 455-460.
 209. Zhou N, Fu Z, Li H, Wang K. Ketamine, as adjuvant analgesics for patients with refractory cancer pain, does affect IL-2/IFN- γ expression of T cells in vitro?: A

- prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(16): e6639.
210. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, et al. S(+)-ketamine. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2018; 130(9): 356-66.
211. Lilius TO, Jokinen V, Neuvonen MS, Niemi M, Kalso EA, Rauhala PV. Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance and leads to increased brain concentrations of both drugs in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172(11): 2799-2813.
212. Hana Z, Abdulla S, Alam A, Ma D. Ketamine: Old drug but new use for neuropathic pain. *Translational Perioperative and Pain Medicine*. 2018; 5: 1-13.
213. Olausson A, Williams B. Intraosseous access in the prehospital setting: literature review. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2012; 27(5): 468-472.
214. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, Kalso E. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(4): 441-447.
215. Hüge V, Lauchart M, Magerl W, Schelling G, Beyer A, Thieme D, et al. Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2010; 14(4): 387-394.
216. Ovayolu Ö, Ovayolu N, Aytaç S, Serçe S, Sevinc A. Pain in cancer patients: pain assessment by patients and family caregivers and problems experienced by caregivers. *Support Care Cancer*. 2015; 23(7): 1857-1864.
217. He QH, Liu QL, Li Z, Li KZ, Xie YG. Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients. *Pain Management Nursing*. 2015; 16(3): 307-313.
218. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 77(2): 357-367.
219. Winegarden J, Carr DB, Bradshaw YS. Intravenous ketamine for rapid opioid dose reduction, reversal of opioid-induced neurotoxicity, and pain control in terminal care: Case report and literature review. *Pain Medicine (United States)*. 2016; 17(4): 644-649.
220. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain

- in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004; 108(1-2) :17-27.
221. Singh V, Gillespie T, Harvey R. Intranasal Ketamine and Its Potential Role in Cancer-Related Pain. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 38(3): 390-401.
222. Khavanin A, Moezzi M, Motamed H, Parozan S, Hosseini A. Intranasal Ketamine Versus Intravenous Ketorolac for Pain Control in the Renal Colic: A Randomized Clinical Trial Study. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*. 2021; 10(3): e114775
223. Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression. *CNS Drugs*. 2012; 26(3): 189-204.
224. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(29): 3611-3617.
225. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2000; 20(4): 246-252.
226. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999; 11(8): 663-668.
227. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999; 90(6): 1528-1533.
228. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1996; 43(4): 379-383.
229. Carter MJ, Gibbins J, Senior-Smith G, Thomas S, Guest P, Forbes K. Ketamine: does it have a role in palliative sedation?. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008; 36(4): e1-3.

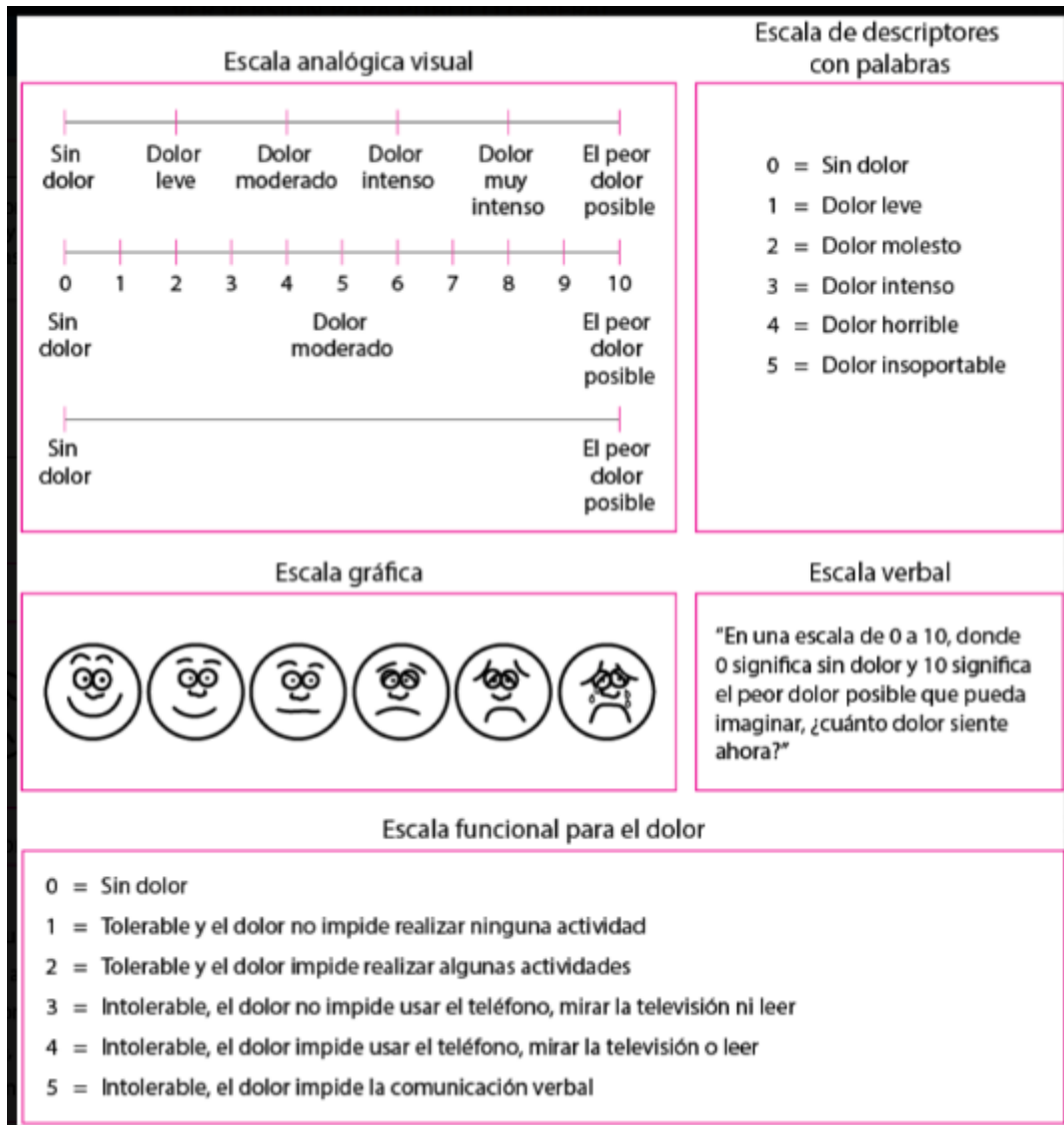
230. Chazan S, Ekstein MP, Marouani N, Weinbroum A. Ketamine for acute and subacute pain in opioid-tolerant patients. *Journal of Opioid Management*. 2008; 4(3): 173-180.
231. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *European Journal of Pain*. 2015; 19(7): 984-993.
232. Borsook D. Ketamine and chronic pain-going the distance. *Pain*. 2009; 145(3): 271-272.
233. Holtman JR, Crooks PA, Johnson-Hardy JK, Hojomat M, Kleven M, Wala EP. Effects of norketamine enantiomers in rodent models of persistent pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008; 90(4): 676-685.
234. Dalela D, Krishna N, Okwara J, Preston MA, Abdollah F, Choueiri TK, et al. Suicide and accidental deaths among patients with non-metastatic prostate cancer. *BJU International*. 2016; 118(2): 286-297.
235. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(12): 2475-2483.
236. Serafini G, Howland RH, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Current Neuropharmacology*. 2014; 12(5): 444-461.
237. Garay RP, Zarate CA, Jr., Charpeaud T, Citrome L, Correll CU, Hameg A, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017; 17(6): 593-609.
238. du Jardin KG, Müller HK, Elfving B, Dale E, Wegener G, Sanchez C. Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016; 71: 27-38.
239. Nugent AC, Diazgranados N, Carlson PJ, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, et al. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2014; 16(2): 119-128.

240. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020; 10: 2045125320916657.
241. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (9): Cd011612.
242. Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thuras P, Albott CS, et al. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 155:123-9.
243. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2016; 173(8): 816-826.
244. Howland RH. Ketamine for the treatment of depression. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*. 2013; 51(1): 11-14.
245. Berman R, Cappiello A, Anand A, Oren D, Heninger G, Charney D, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 2000; 47(4): 351-354.
246. Abdallah C, Sanacora G, Duman R, Krystal J. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annual Review of Medicine*. 2015; 66(1): 509-523.
247. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. Understanding the mechanisms of placebo and nocebo effects. *Swiss Medical Weekly*. 2020; 150: w20340.
248. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, and others. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2017; 8(2): 2356-2360.
249. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a

- Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*. 2018; 175(7): 620-630.
250. Goldman N, Frankenthaler M, Klepacz L. The Efficacy of Ketamine in the Palliative Care Setting: A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Palliative Medicine*. 2019; 22(9): 1154-1161.
251. Sexton J, Atayee RS, Bruner HC. Case Report: Ketamine for Pain and Depression in Advanced Cancer. *Journal of Palliative Medicine*. 2018; 21(11): 1670-1673.
252. Coull JT, Morgan H, Cambridge VC, Moore JW, Giorlando F, Adapa R, et al. Ketamine perturbs perception of the flow of time in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 218(3): 543-556.
253. Cvreck P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Medicine*. 2008; 9(2): 253-257.
254. Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 188(4): 408-424.
255. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A Strategy for Conversion From Subcutaneous to Oral Ketamine in Cancer Pain Patients: Effect of a 1:1 Ratio. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011; 41(6): 1098-1105.
256. 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 Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; 49(10): 1405-1428.
257. American Society of Anesthesiologists (ASA). *One in three pain patients suffer side effects after ketamine infusion therapy, study finds*. 2019. Available from: <https://bit.ly/33DhGw3>.
258. Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerging Health Threats Journal*. 2011; 4(1): 7107.

8. ANEXOS

Anexo 1. Escala visual analógica del dolor (EVA).



Fuente: Watson (2020).

Anexo 2. Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

INSTRUCCIONES:	
<p>Solo para uso en adultos (≥ 18 años). Se utilizó el juicio clínico para determinar si la puntuación estaba dentro de un rango de escala definido (0, 2, 4, 6) o dentro de estas escalas (1, 3, 5), expresado como "empeoramiento de los síntomas". Es importante recordar que los pacientes deprimidos que no pueden ser evaluados en la escala solo se encuentran en casos raros. Si no se puede obtener una respuesta precisa del paciente, cualquier dato relevante, junto con la información de otras fuentes, se debe utilizar como base para la evaluación de acuerdo con la práctica clínica habitual. Por favor, marque la casilla correspondiente a cada sección.</p>	
Ítems	Criterios operativos de valoración
<p>1. Tristeza observada</p> <p>Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse.</p>	<p>0. Sin tristeza</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Parece desanimado, pero se ilumina sin dificultad</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Se ve miserable todo el tiempo; extremadamente abatido</p>
<p>2. Tristeza declarada por el paciente</p> <p>Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarle. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos.</p>	<p>0. Tristeza ocasional acorde con las circunstancias</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Triste o bajo, pero se alegra sin dificultad</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía; estado de ánimo aún influenciado por circunstancias externas</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Tristeza, miseria o abatimiento continuos o invariables</p>

<p>3. Tensión interna</p> <p>Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo.</p>	<p>0. Plácido; sólo una tensión interior fugaz</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar mal definido.</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Sentimientos continuos de tensión interna o pánico intermitente que el paciente solo puede dominar con cierta dificultad.</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Temor o angustia implacable; pánico abrumador</p>
--	---

<p>4. Sueño reducido</p> <p>Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien.</p>	<p>0. Duerme normalmente</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Ligera dificultad para conciliar el sueño, o sueño levemente reducido, ligero o irregular</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Sueño reducido o interrumpido por al menos dos horas</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. < 2-3 horas de sueño</p>
--	---

<p>5. Apetito reducido</p> <p>Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer.</p>	<p>0. Apetito normal o aumentado</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Apetito ligeramente reducido</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Sin apetito; la comida no tiene sabor</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Necesita persuasión para comer</p>
---	--

<p>6. Dificultades para concentrarse</p> <p>Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 0. Sin dificultades para concentrarse 1. (Empeoramiento de los síntomas) 2. Dificultades ocasionales para ordenar los propios pensamientos 3. (Empeoramiento de los síntomas) 4. Dificultades para concentrarse y mantener el pensamiento, lo que reduce la capacidad para leer o mantener una conversación. 5. (Empeoramiento de los síntomas) 6. Incapaz de leer o conversar sin gran iniciativa
--	--

<p>7. Lasitud</p> <p>Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 0. Casi ninguna dificultad para iniciarse en las actividades diarias; sin lentitud 1. (Empeoramiento de los síntomas) 2. Dificultad para iniciar actividades 3. (Empeoramiento de los síntomas) 4. Dificultad para iniciar actividades rutinarias simples, que se realizan con esfuerzo 5. (Empeoramiento de los síntomas) 6. Completa lasitud; incapaz de hacer nada sin ayuda
---	---

<p>8. Incapacidad para sentir</p> <p>Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 0. Interés normal en el entorno/otras personas 1. (Empeoramiento de los síntomas) 2. Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales. 3. (Empeoramiento de los síntomas) 4. Pérdida de interés en el entorno; pérdida de sentimientos por amigos/conocidos 5. (Empeoramiento de los síntomas) 6. Paralizado emocionalmente, incapaz de sentir ira, dolor o placer; falta total de sentir por parientes cercanos y amigos
---	---

<p>9. Pensamientos pesimistas</p> <p>Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina.</p>	<p>0. Sin pensamientos pesimistas</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Ideas fluctuantes de fracaso, autorreproche o autodesprecio</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales de culpa; cada vez más pesimista sobre el futuro</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Delirios de ruina, remordimiento o pecado irreparable; autoacusaciones absurdas e inquebrantables</p>
--	--

<p>10. Pensamientos suicidas</p> <p>Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural, pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación.</p>	<p>0. Disfruta la vida</p> <p>1. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>2. Cansado de la vida; solo pensamientos suicidas fugaces</p> <p>3. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>4. Se siente mejor muerto; pensamientos suicidas comunes y considerados como posible solución, pero sin planes/intención específicos</p> <p>5. (Empeoramiento de los síntomas)</p> <p>6. Planes explícitos de suicidio; preparaciones activas</p>
--	--

Interpretación:	
Puntuación MADRS	Gravedad de la depresión
0-8	Síntomas depresivos ausentes
7-19	Leve
18-34	Moderada
35-60	Grave

Anexo 3. Aval del Comité de Investigación y Ética.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE
Universidad Acreditada Resolución 002 – CONEA -2010 -129-DC
Resolución No.001 – 073 CEAACES – 2013 -13

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL
NORTE, CEISH-UTN

CARTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica del Norte, CEISH-UTN; luego de haber revisado la solicitud presentada por el Investigador Principal: Dr. Secundino González Pardo portador de la CC # 1755044458, del proyecto de investigación titulado: *“Uso de la Ketamina Nasal en el Manejo del Dolor Oncológico en el paciente Solca Ibarra”*; y comprobado la existencia de los documentos habilitantes del estudio de investigación:

N°	TIPO DE DOCUMENTO	RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS	
		SI	NO
1	Formulario de solicitud para aprobación de un estudio de investigación	X	
2	Formulario de consentimiento informado (FCI)	X	
3	Curriculum vitae del investigador principal	X	
4	Herramientas	X	

Ha decidido aprobar el estudio citado y compromete a sus investigadores dar cumplimiento a las obligaciones éticas en relación con las intervenciones que se realicen con seres humanos. Así como a emitir informes trimestrales y de cierre de dicho estudio.

Ibarra a, 18 de diciembre del 2019

Dra. Salomé Gordillo A.
PRESIDENTA CEISH-UTN

Dr. Juan Francisco Vaca O.
MIEMBRO CEISH-UTN

Mcs. Rocio Castillo A.
MIEMBRO CEISH-UTN

Dr. Jorge Guevara Escobar
SECRETARIO JURÍDICO CEISH-UTN



Anexo 4. Consentimiento informado y documento de información al paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a firmar el consentimiento lea atentamente la información brindada y realice las preguntas que considere oportunas.

TÍTULO: Ketamina intranasal como tratamiento analgésico y antidepresivo del paciente oncológico con dolor crónico

1. INTRODUCCIÓN

Se les indica a los participantes en este estudio que sus datos serán analizados para evaluar la eficacia de la ketamina en el paciente con dolor oncológico, fármaco habitualmente utilizado para la anestesia general, en comparación con la morfina como coadyuvante. Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que lea con detenimiento esta hoja donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información a su médico.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Le proponemos participar en este estudio porque Ud., debido a su patología base, experimenta un dolor crónico para el que habitualmente se utiliza la morfina y su efecto analgésico cada vez es menor. Por lo cual se le realizará una intervención para administrar la ketamina por vía intranasal y se observará el alivio del dolor. Como consecuencia, Ud. sufriría menos efectos secundarios derivados de la morfina.

El objetivo de la investigación es evaluar el efecto analgésico y antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo y tratamiento del dolor crónico oncológico. Su participación en el estudio será de un período de 3 días.

3. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es voluntaria, por lo que usted podrá decidir si desea o no participar en él, así como cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento. Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo, que deberá guardar, y se le pedirá que firme un consentimiento. Esta decisión no afectará a la asistencia sanitaria que reciba, ni producirá perjuicio alguno en su tratamiento, tanto si decide participar como si no.

4. ¿QUÉ SUCEDERÁ SI DESEO PARTICIPAR?

Si Ud. cumple con unas condiciones establecidas y finalmente decide participar libremente, será incluido en el estudio.

Usted recibirá uno de estos dos tratamientos para controlar el dolor oncológico:

- Pauta de ketamina + morfina
- Pauta de placebo + morfina

La asignación a un tratamiento u otro se realizará al azar, es decir, como si al tirar una moneda al aire, pudiese salir la cara o la cruz. Durante el estudio, ni Ud. ni el equipo que le atiende sabe cuál de los tratamientos va a recibir (doble ciego) para que la evaluación de los síntomas sea lo más objetiva posible. El personal de enfermería le administrará unas gotas a través de sus fosas nasales de cierta cantidad de medicamento cada 6 horas, durante 3 días. Con todo ello se pretende que el bienestar alcanzado contribuya a su pronta recuperación.

Habrà un seguimiento continuo por el personal médico y/o de enfermería, realizándose la recogida de datos durante 72 horas. Se recogerán además una serie de datos como:

- Datos sociodemográficos: Edad, sexo, situación laboral, índice de masa corporal, hábitos tóxicos.
- Datos clínicos: Tratamiento farmacológico previo, intensidad del dolor medida mediante la Escala Visual Analógica (EVA).

Al final de las 72 horas se le pasará un cuestionario para conocer su grado de satisfacción con el tratamiento.

5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica que se merece. Si decide no participar, este hecho no tendrá ningún efecto en su tratamiento. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones, ni durante su estancia en el centro ni después del alta por el hecho de que participe o no en este estudio.

Participando en este estudio usted no obtendrá ninguna compensación económica; su participación es totalmente voluntaria y altruista.

Por otra parte, esperamos que la información obtenida sirva para aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en el tratamiento para la depresión y dolor oncológico.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de la Investigación Clínica (CEIC) de la Facultad de Ciencias de la Salud (FCS), de la Universidad Técnica del Norte (UTN), Ibarra, Ecuador.

Con respecto a los riesgos asociados al tratamiento con ketamina, atendiendo a su frecuencia descrita en la Ficha Técnica del fármaco a estudio, los más habituales son los siguientes:

- Cardiovasculares: posible elevación de la presión sanguínea y pulso, hipotensión, bradicardia, arritmias.
- Respiratorios: posible depresión respiratoria, apnea, laringoespasma y otras formas de obstrucción respiratoria.
- Oculares: posible diplopía, nistagmo, ligera elevación de la presión intraocular.

- Psicológicos: durante la recuperación de la anestesia, el paciente puede experimentar delirio, caracterizado por ensueños (agradables o desagradables) con o sin actividad psicomotora, manifestándose por confusión y comportamiento irracional. Menos frecuentes en menores de 15 años y mayores de 65.
 - Neurológicos: en algunos pacientes, la elevación del tono del músculo esquelético puede ponerse de manifiesto mediante movimientos tónicos y clónicos que a veces son semejantes a convulsiones.
 - Gastrointestinales: anorexia, náuseas y vómitos han sido observados; sin embargo, estos son mínimos y normalmente no son importantes.
 - Otros: en rara ocasión se ha informado de dolores locales o exantema en la zona de la inyección; eritemas pasajeros y/o sarpullidos morbiliformes; aumento en la salivación, lo que da lugar a dificultades respiratorias.
- Las dosis de ketamina que se administrará en este estudio es una dosis subanestésica, es decir, mucho más baja de lo habitual

Con respecto a la frecuencia de los riesgos asociados al uso de morfina, atendiendo a su frecuencia descrita en la Ficha Técnica del fármaco, cabe mencionar:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): náuseas, vómitos, dificultad para tragar, estreñimiento.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): diarrea, calambres abdominales, somnolencia, desorientación, sudoración, euforia; con tratamientos prolongados: tolerancia, sequedad de boca, alteraciones del gusto, aumento o disminución del ritmo del corazón, parada del corazón, tensión arterial alta, tensión arterial baja, hipertensión intracraneal, espasmo de laringe, colapso, depresión respiratoria, apnea (episodios de suspensión de la respiración cuando la persona está durmiendo), retención urinaria, reducción de la libido (reducción del deseo sexual), impotencia, visión borrosa, movimiento en sacudida de los ojos, diplopía (visión doble), miosis (contracción excesiva de la pupila), edema, picores, urticaria, erupciones en la piel, dermatitis de contacto, dolor en el punto de inyección.

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de cabeza, agitación, temblor, convulsiones, alteraciones del humor (ansiedad, depresión), rigidez muscular, alucinaciones, insomnio, reacción alérgica generalizada después de la inyección.

6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (diciembre 2008), en la International Conference Harmonization (ICH), así como con los principios básicos de Buena Práctica Clínica (BPC), y el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Su información clínica será sometida a un proceso de disociación parcial, es decir, en el momento de la recogida de sus datos se le asignará un código numérico. Los datos del paciente serán proporcionados de forma codificada a los investigadores.

Posteriormente, sus datos personales serán incorporados y tratados en una base de datos de la que es responsable y sólo tiene acceso el personal investigador de este estudio de la FCS de la UTN.

Los responsables del análisis estadístico de estos datos desconocerán en todo momento su identidad. Únicamente el responsable de la base de datos tendrá acceso al vínculo entre su identidad y el código numérico que identifica su información clínica.

Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio.

La recogida, tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre e Protección de Datos de Carácter Personal. Se adoptarán las

medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad.

Usted tiene derecho a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

7. RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin haber de dar explicaciones y en cualquier momento del desarrollo del mismo. También podrá solicitar que se destruya su información clínica o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos con ella.

Para retirarse del estudio ha de comunicar su voluntad de retirarse al investigador de la Clínica donde usted entró a participar en este estudio (el nombre del investigador figura en la última página de este consentimiento).

8. DERECHO A SER INFORMADO Y DERECHO A NO SER INFORMADO

Usted tiene derecho a ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos. Los datos clínicos serán almacenados garantizando el derecho al acceso. Igualmente, tiene el derecho a no ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si desea comentar en algún otro momento con detalle este estudio, puede dirigirse a Secundino González Pardo. Tel. 0960953999

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. HOJA DE FIRMAS

TÍTULO: Ketamina intranasal como tratamiento analgésico y antidepresivo del paciente oncológico con dolor crónico.

Yo, (nombre completo del participante) al firmar abajo indico que estoy de acuerdo con los siguientes puntos:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con (nombre del investigador).

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FIRMA DEL PARTICIPANTE
INVESTIGADOR

NOMBRE:
FECHA:

FIRMA DEL

NOMBRE:
FECHA:

Anexo 5. Estudios publicados

Artículo 1. Ketamina en el manejo del dolor oncológico.

González - Pardo S, Báez -Morales W, López -Muñoz F. Ketamina en el manejo del dolor oncológico. **Medisur** [revista en internet]. 2022 [citado 2022 Nov14]; 20(5): [aprox.11p.]. Disponible en:

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5451>

Artículo 2. Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico.

Pardo S, Boada L, Muñoz F. Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico. **Medisur** [revista en internet]. 2022 [citado 2022 Jul 12]; 20(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5251>

Artículo 3. Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal.

González - Pardo S, González – Longoria L, López – Muñoz F. Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal. Revista Archivos de medicina de la Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Manizales Colombia. (Archivo aceptado para publicación)*

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Ketamina en el manejo del dolor oncológico

Ketamine in cancer pain management

Secundino González Pardo¹  Widmark Báez Morales¹  Francisco López-Muñoz² ¹ Universidad Técnica del Norte, Ibarra, Ecuador² Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain**Cómo citar este artículo:**

González-Pardo S, Báez-Morales W, López-Muñoz F. Ketamina en el manejo del dolor oncológico. *Medisur* [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Nov 14]; 20(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5451>

Resumen

Fundamento: la creciente demanda de nuevos analgésicos y sustancias neuromoduladoras en general para el tratamiento del dolor, hace necesario estandarizar el uso de estos. En el caso de la ketamina, la mayoría de las investigaciones giran en torno a su uso en el abordaje de los dolores agudos en situaciones de emergencias médicas.

Objetivo: realizar una revisión de la literatura científica actual sobre las potencialidades de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, con diseño no experimental, longitudinal, el cual mediante la revisión documental en torno al tema de la ketamina en el manejo del dolor oncológico, permitió desarrollar una revisión sistemática de artículos científicos publicados en el período 2010-2019. Para ello fue aplicada la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*, según la cual fue desarrollado el proceso de extracción, búsqueda y elegibilidad de los artículos.

Resultados: de un total de 250 artículos encontrados en la búsqueda inicial, fueron seleccionados 6, al considerar los criterios de selección muestral. Los que más se relacionaron con la salida de artículos, fueron el efecto de solapamiento y el temporal. Se obtuvieron respuestas positivas por cualquier vía de administración de la ketamina, excepto la tópica, variante aplicada precisamente en el estudio de mayor alcance.

Conclusión: conforme a la evidencia analizada en el presente trabajo, en tres de los seis estudios evaluados no se confirma la efectividad de la ketamina. No obstante, en dosis subanestésica aún podría considerarse su uso para el manejo del dolor oncológico.

Palabras clave: Ketamina, dolor en cáncer, manejo del dolor

Abstract

Background: The growing demand for new analgesics and neuromodulatory substances in general for the treatment of pain, makes it necessary to standardize their use. In the case of ketamine, most research revolves around its use in treating acute pain in medical emergencies.

Objective: to carry out a review of the current scientific literature on the potentialities of ketamine in the treatment of cancer pain.

Methods: a descriptive study was carried out, with a non-experimental, longitudinal design, which, through a documentary review on the subject of ketamine in the management of cancer pain, allowed the development of a systematic review of scientific articles published from 2010 to 2019. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses methodology was applied, according to which the extraction, search and eligibility process of the articles was developed.

Results: of a total of 250 articles found in the initial search, 6 were selected, considering the sample selection criteria. The ones that were most related to the output of articles were the overlap effect and the temporal effect. Positive responses were obtained by any route of administration of ketamine, except topical, a variant applied precisely in the largest study.

Conclusion: according to the evidence analyzed in this study, the effectiveness of ketamine is not confirmed in three of the six studies evaluated. However, in subanesthetic doses, its use could still be considered for the management of cancer pain.

Key words: Ketamine, cancer pain, pain management

Aprobado: 2022-05-30 14:17:29

Correspondencia: Secundino González Pardo. Universidad Técnica del Norte. Ibarra ggonzalez@utn.edu.ec

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico**Analgesic effect of intranasal ketamine in the treatment of chronic cancer pain**Secundino González Pardo¹  Lourdes González-Longoria Boada²  Francisco López Muñoz³ ¹ Facultad de Salud Pública. Universidad Camilo José Cela, Spain² Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Facultad de Ciencias de la Salud Enrique Ortega Moreira, Ecuador³ Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain**Cómo citar este artículo:**Pardo S, Boada L, Muñoz F. Efecto analgésico de la ketamina intranasal en el tratamiento del dolor crónico oncológico. *Medisur* [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Jul 12]; 20(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5251>**Resumen**

Fundamento: el dolor por cáncer sigue siendo difícil de tratar, especialmente cuando el paciente es resistente a los opioides. Cada vez más se buscan alternativas para contrarrestar y mejorar los síntomas provocados por la enfermedad. Uno de ellos es la ketamina, que actúa como antagonista de los receptores de N-metil-daspartato que se asocian como respuesta al dolor.

Objetivo: evaluar la eficacia de la respuesta analgésica al dolor oncológico con la administración intranasal de ketamina como adyuvante en el tratamiento farmacológico.

Métodos: investigación realizada en una clínica del dolor de Ecuador. Se realizó un estudio de cohorte con placebo, aleatorizado, a doble ciego. Se incluyeron 142 participantes. Se administraron dos tratamientos: ketamina y placebo intranasal, los cuales se usaron en combinación con morfina. Los participantes recibieron evaluaciones periódicas según la escala visual analógica del dolor, durante tres días consecutivos.

Resultados: la edad media fue de $69,11 \pm 9,77$ años. El carcinoma que se presentó con mayor frecuencia fue el tumor de cabeza pancreático (44,37 %). Hubo diferencias significativas entre los tratamientos administrados, los aspectos clínicos y el dolor ($p < 0,05$). Los pacientes que fueron tratados con ketamina tuvieron un efecto analgésico más relevante que los pacientes que recibieron el placebo. El principal efecto secundario fueron las náuseas (11,43 %).

Conclusiones: los pacientes tratados con ketamina experimentaron mejor analgesia que el grupo control. La ketamina representa una opción para el dolor en quien no responde al tratamiento convencional con opioides. Los efectos adversos pueden ser un limitante para su aplicación en algunos pacientes.

Palabras clave: ketamina, absorción nasal, dolor crónico, dolor en cáncer

Abstract

Background: cancer pain remains difficult to treat, especially when the patient is resistant to opioids. More and more alternatives are being sought to counteract and improve the symptoms caused by the disease. One of them is ketamine, which acts as an antagonist of NMDA receptors that are associated in response to pain.

Objective: to evaluate the efficacy of the analgesic response to cancer pain with the intranasal administration of ketamine as an adjuvant in pharmacological treatment.

Methods: research carried out in Ecuador pain clinic. A randomized, double-blind, placebo-controlled cohort study was conducted. 142 participants were included. Two treatments were administered: intranasal ketamine and placebo, which were used in combination with morphine. Participants received periodic visual analog pain scale assessments for three consecutive days.

Results: the mean age was $69,11 \pm 9,77$ years. The pancreatic head tumor (44.37%) was the most frequently carcinoma. There were significant differences between administered treatments, clinical aspects and pain ($p < 0.05$). The patients who were treated with ketamine had a more relevant analgesic effect than the patients who received the placebo. The main side effect was nausea (11.43%).

Conclusions: patients treated with ketamine experienced better analgesia than the control group. Ketamine represents an option for pain in those who do not respond to conventional opioid treatment. Adverse effects may limit its application in some patients.

Key words: ketamine, nasal absorption, chronic pain, cancer pain

Aprobado: 2022-03-07 10:24:06**Correspondencia:** Secundino González Pardo. Facultad de Salud Pública. Universidad Camilo José Cela. Madrid. España sgonzalez@utn.edu.ec



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES

Manizales, 23 de enero 2023

CONSTANCIA

Por medio de la presente deixo constancia que el artículo denominado **“Efecto antidepressivo de la Ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal”** escrita por los autores **Secundino González Pardo, Lourdes González-Longoria Boada y Francisco López-Muñoz**, fue aceptada para publicación en nuestra revista y aparecerá en el volumen correspondiente al primer semestre del año 2023.

Atentamente,

FERNANDO ÁLVAREZ LÓPEZ
Editor Revista Archivos de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Manizales
Manizales, Caldas, Colombia

Carrera 9 No. 19-03
PBX: (57) (6) 887 96 80 Ext. 203
Directo 883 32 11 Fax: (57) (6) 884 14 43
MANIZALES, COLOMBIA

www.umanizales.edu.co