



GMD Facultad Cs. Médicas
Biblioteca

TFEM2472



Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología

**Eficacia de ketamina versus morfina
como adyuvante al bloqueo analgésico de pared en
cirugía oncológica mamaria**

Alumno: Imhoff, Federico¹

Tutor: Becher, Nicolás²

CENTRO FORMADOR: Hospital Escuela Eva Peron

AÑO 2023

¹ Médico. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

² Especialista en Anestesiología. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

La presencia de dolor agudo en el periodo postoperatorio, su intensidad y frecuencia, puede condicionar la evolución y el resultado del procedimiento quirúrgico. Un aspecto importante es la morbilidad que conlleva el mismo en muchas pacientes. La ketamina es un fármaco modulador del dolor, pudiendo ser aún más efectiva que la morfina en pacientes con un componente emocional y ansiedad, muy frecuentemente asociado a la enfermedad oncológica. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia analgésica de la ketamina asociada al bloqueo de pared respecto de la morfina, con el fin de determinar si presenta mejores cualidades analgésicas. Se analizó en este ensayo clínico aleatorizado el uso de morfina versus ketamina endovenosa como adyuvante al bloqueo ecoguiado de pared tipo PEC II para lograr analgesia en las 24 horas postoperatorias, y disminuir la probabilidad de efectos adversos en pacientes sometidas a cirugía oncológica de mama. Se incorporaron 60 pacientes al estudio y fueron divididas en dos grupos comparables de igual tamaño. Por un lado el grupo K (ketamina) y por otro el grupo M (morfina). En ambos grupos se evaluó el dolor. El 90% de las pacientes presentó menos de 3 puntos en la escala APAIS ($p=0.94$). En cuanto al dolor, a las 6 horas postoperatorias el 83% de las pacientes del grupo K no presentaba dolor, respecto del 66% en el grupo M ($p=0.13$). Luego de 24 horas postoperatorias ninguna paciente del grupo K presentó dolor de intensidad 4 o 5, respecto de 8 (27%) pacientes del grupo M que sí lo hicieron ($p=0,0166$). Para los rescates analgésicos, se observó que 3 (10%) pacientes del grupo K requirieron una dosis de tramadol, respecto de 11 (37%) pacientes en el grupo M. En el grupo M, además, 4 pacientes necesitaron doble dosis ($p=0,0146$). No se registraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE

Anestesiología. Dolor agudo. Dolor postoperatorio. Analgesia. Cirugía de mama. Cáncer de mama. Bloqueo ecoguiado. Ketamina. Morfina. PEC II.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIÓN	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es actualmente el tipo más frecuente de cáncer padecido por las mujeres a nivel mundial, siendo una de las principales causas de mortalidad en la población femenina (1). Consecuentemente, el dolor es el mayor evento padecido por las pacientes sometidas a tratamiento oncológico, más aún cuando fueron sometidas a procedimientos quirúrgicos (2,3). De aquí surge la importancia de prevenir, identificar, tratar y aliviar el dolor en dichas pacientes.

El manejo del dolor agudo postoperatorio (DAP), es probablemente uno de los mayores desafíos para los anestesiólogos. Alrededor del 40% de las pacientes sometidas a cirugía por cáncer mamario presentan DAP, el cual puede persistir y tener una prevalencia que varía entre el 20 y el 60% (4,5).

No se conoce con certeza si la edad de las pacientes, sus antecedentes personales o su estado psicológico son determinantes para el dolor, por lo que no existe consenso sobre la terapéutica que debe llevar adelante el médico anestesiólogo. Es por esto que la mayoría de los trabajos intentan demostrar la eficacia de la combinación de técnicas analgésicas, es decir, bloqueos de pared bajo ecografía, y el uso de medicación endovenosa, principalmente opioides (6-8).

Existen trabajos en los que la administración de ketamina endovenosa resultó más efectiva que la administración de opioides para la prevención de la aparición de DAP en cirugía oncológica mamaria, permitiendo también disminuir la aparición de efectos adversos asociados al uso de opioides (9-10). Asimismo, la ketamina también fue investigada al asociarse como complemento del anestésico local, demostrando efectos beneficiosos (11). En adición, algunos estudios destacan la utilidad de combinar bloqueos de pared al uso de ketamina endovenosa, especialmente, Pectoral II o “PEC II”, una técnica relativamente sencilla de realizar por el anestesiólogo (12-14).

Los protocolos de tratamiento que comúnmente se utilizan para manejar el dolor son variados, e incluyen fármacos, de administración tanto oral como intravenosa, como así también, técnicas más invasivas utilizando anestésicos locales, siendo posible administrarlos en el neuroeje a través de técnica epidural, infiltrando las heridas quirúrgicas o realizando bloqueos con la ayuda de ecógrafos. Siendo este último campo el que probablemente ha crecido con mayor rapidez en los últimos años (15-16).

Ante la falta de consenso en el manejo de esta patología, muchos autores plantean el uso de técnicas combinadas, es decir fármacos endovenosos más un bloqueo ecoguiado.

Desde la década del 90 se postula que la severidad del dolor se relaciona directamente con la intensidad con que aparece y su persistencia en el tiempo. La intensidad del dolor podría reflejar la extensión de lesión tisular, sin embargo, la evidencia indica una gran variación de la percepción de dolor.

Un estudio realizado en mil pacientes mostró similitud en la presentación de dolor ya sea en cirugía de cuadrantectomía o de mastectomía con ganglio centinela axilar. No obstante, demostró que la ansiedad está estrechamente relacionada con la percepción del dolor y que además es un factor constante para aumentar su intensidad (17).

Además del estado psicológico previo de las pacientes, existe evidencia que tanto el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², como el haber recibido radioterapia, y en algunos casos quimioterapia son factores predisponentes a presentar dolor más intenso (18,19).

Algunos estudios analizados plantean la posibilidad que exista lesión nerviosa en el momento quirúrgico, principalmente lesión del nervio intercostobraquial y de los nervios intercostales torácicos. Esto es así, ya que gran proporción de las pacientes requieren cirugía axilar para linfadenectomía. La lesión nerviosa tiene sintomatología característica de dolor neuropático, como la sensación quemante o punzante. Además, la formación de tejido cicatrizal es frecuente y en ocasiones muy abundante, con adhesión y retracción de estructuras circundantes, lo que generaría además un dolor de tipo nociceptivo y no neuropático (20-22).

Es fundamental, además, considerar la posibilidad de que el dolor se produzca por otras causas, tales como infiltración del plexo braquial, infiltración tumoral, lesiones compresivas por linfedema, fibrosis, síndrome de túnel carpiano y otros tumores primarios (23-24).

Resulta complejo, ante la variabilidad de presentación y características del dolor determinar de qué tipo se trata. Motivo por el que el componente podría ser

multifactorial, debiendo como anestesiólogos generar diferentes estrategias para abordarlo. Actualmente la mayoría de los equipos de salud pueden guiar su práctica médica de acuerdo a guías y protocolos internacionales de tratamiento.

Los llamados protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery o en español, Recuperación Acelerada Después de Cirugía) son un conjunto de estrategias multimodales del perioperatorio que tienen como objetivos el disminuir los tiempos de hospitalización, de recuperación, complicaciones perioperatorias y costos asociados a distintos procedimientos quirúrgicos. En cuanto a las cirugías por cáncer de mama también se orientan hacia el “opioid-sparing”, lo cual significa la reducción del uso de los mismos, utilizando estrategias de analgesia multimodal, de balance de fluidos y uso de medicación antiinflamatoria, sin poner en riesgo el manejo del control del dolor en ningún momento, considerando, además, la educación preoperatoria de la paciente sobre los estadios del tratamiento. Los regímenes de reducción de uso de opioides, suelen incluir fármacos habituales como gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos, AINES como paracetamol, ibuprofeno y en algunos casos aspirina, como así también bupivacaína o ketorolac, incluso ketamina (25,26).

El uso y prescripción de opioides es habitual en pacientes oncológicos que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, han sido publicados diversos trabajos en los que se analiza la utilidad y eficacia de la ketamina para reducir la incidencia del DAP, mejorar la calidad analgésica de las pacientes; y al eliminar o limitar el uso de opioides, reducir la presentación de efectos adversos asociados a los opioides al limitar su uso. (27-31).

La ketamina es un fármaco con propiedades anestésicas y analgésicas a bajas dosis. Ejerce su acción principalmente al actuar sobre los receptores NMDA (N-Metil-Aspartato). Estímulos intensos, como el estrés quirúrgico, producen estímulo de los NMDA y consecuente excitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la medula. Esto produce sensibilización central y un fenómeno de “wind-up” y memoria de dolor. Al ser un antagonista no competitivo de dichos receptores puede prevenir la sensibilización central gatillada por el estímulo de nociceptores periféricos (30).

Se ha reportado que la activación de los receptores por opioides lleva a un aumento

sustancial del efecto del glutamato a nivel de los receptores NMDA. El uso prolongado de opioides induce tolerancia, lo que contribuye a perpetuar el dolor postoperatorio. La ketamina es capaz de bloquear dichos receptores NMDA, por lo que sería capaz de evitar la tolerancia (32).

Algunos estudios randomizados determinan que el uso de ketamina en bajas dosis, ya sea en forma de bolo endovenoso (EV) o como infusión, resulta eficaz para mejorar la analgesia en sinergia con el uso de opioides, sin aumentar la presentación de efectos adversos (33,34).

Existen varios estudios, mayormente reportes de casos, que describen el uso exitoso de la ketamina en el dolor crónico refractario, incluyendo su uso en casos de alodinia, síndromes isquémicos periféricos y dolor oncológico. La utilización de ketamina en la inducción para la anestesia ha logrado reducir el dolor postoperatorio, prevenir la sensibilización central y reducir el requerimiento de opioides (35). Además, el uso combinado de ketamina con sulfato de magnesio para la modulación de los receptores NMDA, resultando en una mejor calidad analgésica y en la reducción del requerimiento de opioides (36-37).

Actualmente la anestesia regional parece ser la mejor alternativa para bloquear el estímulo nociceptivo quirúrgico y que protegería parcialmente frente a la génesis del dolor postoperatorio (38-39).

En lo que respecta a bloqueos analgésicos de la pared torácica guiados por ecografía, se cuenta con una amplia variedad de alternativas, ya que la inervación de la mama y la pared anterior del tórax tienen múltiples aferencias. Por ejemplo el bloqueo paravertebral (el cual era interpretado como Gold Standard), erector espinal, combinaciones de plexo superficial y ramas torácicas, serrato, entre otros (39-40). Este trabajo contemplará al Bloqueo PEC II.

El bloqueo del plano pectoral es un bloqueo regional superficial, interfascial, de aplicación sencilla que tiene como finalidad el depósito de anestésico local (AL) entre los planos de los músculos pectoral menor y pectoral mayor; y pectoral mayor y el

plano de musculo serrato. El objetivo de este bloqueo es bañar con AL los nervios pectorales, nervio intercostobraquial, intercostales III-IV-V-VI y el torácico largo (41). Este bloqueo se posiciona como una excelente alternativa al bloqueo paravertebral o al uso de técnicas epidurales torácicas.

De acuerdo a la bibliografía, se reconoce que las técnicas de anestesia regional son necesarias para atenuar la respuesta al estrés quirúrgico, ya que brindan una mejor calidad analgésica, promoviendo la movilización temprana de la paciente, agilizando la recuperación, y reduciendo el uso y consumo de opioides; disminuyendo también la prevalencia de NVPO, constipación, inmunosupresión, entre otros beneficios. Por otro lado se postula a la ketamina como una opción muy atractiva frente a los habituales opioides para desarrollar una estrategia de analgesia multimodal efectiva para las pacientes sometidas a cirugía oncológica mamaria.

Visto lo anteriormente expuesto se sugiere la hipótesis que ante la realización de bloqueo analgésico de pared tipo PEC II en cirugía oncológica de mama, la asociación con ketamina endovenosa proporcionaría una mejor analgesia y control del DAP que el uso de opioides, pudiendo evitar los efectos secundarios característicos de los mismos, reduciendo también la necesidad de rescates analgésicos.

El objetivo principal de este trabajo fue comparar la eficacia analgésica adyuvante de la ketamina versus a la morfina endovenosa, administradas previamente al bloqueo ecoguiado de pared PEC II en cirugía oncológica mamaria, valorando la presencia de dolor en el postoperatorio inmediato, y a las 6, 12 y 24 horas.

Como objetivo secundario se valoraron la presencia de efectos adversos, como ser, náuseas, vómitos, prurito, alucinaciones, catarsis y diuresis en las 24 horas postoperatorias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Luego de obtenerse la aprobación del trabajo de investigación por parte del Comité de ética y docencia del Hospital Escuela Eva Perón de la ciudad de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, se realizó un ensayo clínico aleatorizado con 60 pacientes femeninas ASA I-III en el área de quirófanos centrales de dicho hospital.

Se incluyeron todas aquellas pacientes que aceptaron participar del estudio y firmaron el correspondiente consentimiento informado. Debían tener 35 a 75 años de edad y estar programadas para cirugía electiva de cuadrantectomía o mastectomía parcial con ganglio centinela axilar, por diagnóstico previo de cáncer de mama de cualquier tipo y estadio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Alergia o hipersensibilidad a la ketamina, opioides y aines.
- Historia previa de dolor.
- Abuso o dependencia a la ketamina u opioides.
- Presión intraocular aumentada o glaucoma.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico y/o lesiones intracraneales con presión intracraneal elevada.
- Epilepsia o convulsiones no tratadas.
- Enfermedad psiquiátrica.
- Hipertiroidismo.
- Antecedentes cardiológicos: ICC, enfermedad coronaria, arritmias de cualquier tipo, HTA no controlada.
- SatO2 basal de oxígeno < 90%.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Hipersalivación o dificultad para deglutir.
- Embarazo o lactancia.

Siguiendo una lista de aleatorización generada por una persona ajena al estudio, se conformaron 2 grupos,

El Grupo M recibió una dosis de morfina (Denver Farma) de 0,05 mg/kg, mientras que el Grupo K, una dosis de ketamina (Inducmina) de 0.25mg/kg previo a la inducción

anestésica.

A todas las pacientes se les administró anestesia general balanceada con sevoflurano (Sevorane) y remifentanilo (Fresenius Kabi), con mesa de anestesia Dräger Fabius Plus.

Se preoxigenaron durante 3 minutos y se administró una dosis de midazolam (Gemepe) 0,01 mg/kg, e infusión de remifentanilo (Fresenius Kabi) a 0,4 ug/kg.

La inducción se realizó con propofol (Propovan) 1.5mg/kg, y rocuronio (Esmerón) 0,6 mg/kg.

Se realizó bloqueo analgésico inmediatamente completada la inducción, tipo PECS II con equipo de ultrasonido (Sonosite M-Turbo) con sonda lineal, agujas de neuroestimulación (PAJUNK) de 100mm y una solución de bupivacaína (Gobbicaína) al 0.25%.

Durante el postoperatorio en sala general cada paciente recibió 500ml de solución fisiológica con 150mg de diclofenac, 8mg de dexametasona, 100mg de ranitidina y 30mg de metoclorpramida, que fueron infundidos en forma continua durante 24hs. Asimismo se suministró paracetamol vía oral en dosis de 500mg cada 8hs desde el postoperatorio inmediato.

Los rescates analgésicos se realizaron con tramadol endovenoso en dosis de 50mg con un intervalo máximo de 8hs entre dosis y a partir de pop inmediato.

Las náuseas y vómitos se trataron con ondansetrón endovenoso 4mg.

Las intervenciones fueron realizadas por el investigador principal en quirófano, y por el equipo de enfermería en sala general.

Los datos recopilados se registraron en una planilla de recolección individual e identificada para cada paciente.

Variables de estudio:

Se evaluó la presencia de dolor agudo postoperatorio y su intensidad, según la Escala Visual Análoga (EVA). Se clasificó la intensidad del dolor experimentado según la puntuación obtenida, en leve (menor que 4/10 puntos), moderado (mayor o igual a 4/10 y hasta 7/10) y severo (mayor de 7/10 puntos), siendo 0 la ausencia completa de dolor y 10 el máximo dolor experimentado a lo largo de su vida. Los registros se realizaron al despertar en el postoperatorio inmediato, a las 6, 12 y 24 hs.

Otras variables consideradas:

- Edad, peso, IMC.
- Ansiedad Pre y post operatoria (24hs) con escala APAIS (42-,43).
- Necesidad de rescates analgésicos con tramadol (pop inmediato, 8, 16 y 24 hs pop).
- Presencia de náuseas, vómitos, prurito, diuresis, catarsis, alteraciones del sensorio, alucinaciones, a las 6, 12 y 24 hs.
- Historia previa de radioterapia o quimioterapia.
- Requerimiento de algún fármaco o terapia no planificada y requerida durante el intraoperatorio.

Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para describir las variables continuas, mientras que las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. La comparación entre los grupos se realizó mediante el test U de Mann-Whitney (al no verificarse el supuesto de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) y del test de independencia Chi-cuadrado, según correspondiera. El nivel de significación utilizado fue del 5%. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2023) (45).

RESULTADOS

Fueron incluidas en este estudio 60 pacientes, divididas en dos grupos de 30 cada uno. Dichos grupos resultaron comparables en cuanto a edad e IMC. (Tabla 1).

Tabla 1. Edad e IMC según grupo

	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
Edad , promedio (DE)	57,7 (12,3)	57,4 (11,0)	0,8186
IMC , promedio (DE)	25,1 (3,1)	25,2 (3,9)	0,8187

¹Test U de Mann-Whitney

El grado de ansiedad se valoró según la escala APAIS en el preoperatorio inmediato y a las 24 hs posoperatorias. No se encontraron diferencias significativas. (Tabla 2).

Tabla 2 – Distribución de la valoración de la ansiedad (escala APAIS) en el preoperatorio y a las 24 horas postoperatorias, según grupo.

Ansiedad (escala APAIS)	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
Preoperatorio, n (%)			0,9440
1	6 (20%)	6 (20%)	
2	11 (37%)	9 (30%)	
3	10 (33%)	12 (40%)	
4	3 (10%)	3 (10%)	
24 horas postoperatorias, n (%)			0,3695
0	16 (53%)	21 (70%)	
1	12 (40%)	7 (23%)	
2	2 (7%)	2 (7%)	

¹Test Chi-cuadrado

En cuanto a la valoración del dolor, pudo observarse que desde el pop inmediato el grupo K registró menor intensidad del mismo, dato que se mantuvo constante hasta las 24 hs, evidenciando menor dolor y menor intensidad. Lo contrario sucedió en el grupo M, donde el dolor comenzó a presentarse a partir de las 6hs pop y fue aumentando progresivamente hacia las 24 hs pop. (Tabla 3).

Tabla 3 – Distribución de la EVA en los distintos momentos de medición, según grupo.

	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
EVA a las 0 horas, n (%)			0,3554
0	30 (100%)	28 (93%)	
1	0 (0%)	1 (3%)	
2	0 (0%)	1 (3%)	
EVA a las 6 horas, n (%)			0,1387
0	25 (83%)	20 (67%)	
1	4 (13%)	3 (10%)	
2	0 (0%)	3 (10%)	
3	1 (3%)	4 (13%)	
EVA a las 12 horas, n (%)			0,0029
0	9 (30%)	9 (30%)	
1	13 (43%)	1 (3%)	
2	4 (13%)	8 (27%)	
3	4 (13%)	6 (20%)	
4	0 (0%)	3 (10%)	
5	0 (0%)	3 (10%)	

	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
EVA a las 24 horas, n (%)			0,0166
0	5 (16%)	4 (13%)	
1	12 (40%)	3 (10%)	
2	8 (27%)	8 (27%)	
3	5 (17%)	7 (23%)	
4	0 (0%)	5 (17%)	
5	0 (0%)	3 (10%)	

¹Test Chi-cuadrado

En relación a los rescates analgésicos realizados, se observó que el grupo M requirió tres veces más rescates que el grupo K. Asimismo hubo pacientes que necesitaron doble dosis, las cuales fueron administradas a las 16 y 24 hs pop. (Tabla 4).

Tabla 4 – Rescates analgésicos según grupo

	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
Administración de tramadol, n (%)	3 (10%)	11 (37%)	0,0146
Cantidad de dosis administradas			0,5055
1 dosis	3/3	7/11	
2 dosis	0/3	4/11	

¹Test Chi-cuadrado

Por último, para los eventos secundarios, todas las variables fueron similares en ambos grupos. (Tabla 5).

Tabla 5 – Eventos secundarios, según grupo

	Grupo K (n=30)	Grupo M (n=30)	P-value ¹
Administración tramadol, n (%)	3 (10%)	11 (37%)	0,0146
Náuseas, n (%)	2 (7%)	4 (13%)	0,3894
Vómitos, n (%)	1 (3%)	2 (7%)	0,5536
Prurito^a, n (%)	3 (10%)	4 (13%)	0,6876
Catarsis^b, n (%)	4 (13%)	9 (30%)	0,1172
Alucinaciones^a, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	0,3132
Radio/quimio, n (%)	8 (27%)	9 (30%)	0,7745

¹Test Chi-cuadrado. ^a En todos casos leves. ^b En todos casos negativa

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que el uso de ketamina endovenosa asociada a bloqueo ecoguiado de pared tipo PECII produce un mejor control del dolor agudo postoperatorio respecto del bloqueo asociado a morfina endovenosa.

Se observó que en el postoperatorio inmediato, ninguna paciente del grupo K presentó dolor. La variaciones entre grupos se dieron a partir de las 6hs postoperatorias, donde las pacientes del grupo K continuaron sin dolor, y las pacientes del grupo M comenzaron a manifestar dolor cada vez más intenso. A las 12 hs postoperatorias, todas las pacientes del grupo K continuaban con dolor leve. Finalmente, a las 24 horas, el 100% de las pacientes del grupo K continuaba con intensidades de dolor leve mientras que en el grupo M el dolor se fue intensificando. Publicaciones como las de López, M. et al. (30) Y Colombani, S. et al. (40) coinciden en la eficiencia del uso de ketamina como adyuvante en contexto de anestesia general y de grados variables de ansiedad en los pacientes, sin evidenciar modificaciones en el estado de conciencia ni alteraciones hemodinámicas. Además, según lo analizado por Shah, S. B. et al (23) y Kang, C. et al. (27) la ketamina también presenta mejor perfil analgésico y mejor calidad analgésica al combinarse con bloqueos ecoguiados de pared, inclusive al ser comparada con opioides. Luego de 24 hs un tercio de nuestras pacientes no solo no requirieron opiáceos, sino que tampoco presentaron dolor. En un estudio realizado en 2020 con ketamina en bajas dosis, Kang, C. et al (27) determina que alrededor de un tercio (32,6%) de las pacientes sometidas a cirugía de mama no requerirá opioides en ninguna instancia; dato que respalda los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

En aquellas pacientes que experimentaron dolor, se administraron dosis de 50 mg de tramadol como rescate analgésico. Para el grupo M, donde se registró una amplia mayoría de dosis, se reconoció que fueron administradas a las 8, 16 y 24 hs pop. Teniendo en cuenta también que en los casos que se administró doble dosis, fueron requeridas a las 16 y 24 hs pop, determinamos que se corresponde con el aumento de dolor e intensidad registrados en este grupo. El menor requerimiento de opioides en presencia de ketamina se observa también en el estudio presentado por Subramanian, K et al. (9)

El uso de medicamentos opioides favorecería la aparición de eventos como náuseas, vómitos, constipación y prurito. (10,26) tal como se describe según Chazan, S et al. (6) En nuestro estudio, al no registrar diferencias significativas entre ambos grupos, no podemos determinar que la ketamina sea un factor preventivo o que disminuya la prevalencia de dichos eventos.

Finalmente, teniendo en cuenta que se postula la presencia de ansiedad en el período perioperatorio como un factor desencadenante o de intensificación del dolor (42,43), reconocemos que en este estudio el uso de ketamina con una finalidad ansiolítica no tuvo resultados significativos respecto del grupo de morfina.

CONCLUSION

El uso de ketamina endovenosa asociada a bloqueo ecoguiado de pared permite brindar mejor calidad analgésica y más prolongada que en la asociación del bloqueo con morfina.

El grado de ansiedad de las pacientes, no presentó mejorías significativas en el grupo K respecto del M como se hubiera esperado por su efecto ansiolítico.

La ketamina redujo la necesidad de opiáceos de rescate, en comparación con el grupo M, donde fueron necesarios incluso en doble dosis.

Por último, la ketamina no demostró reducir la prevalencia de eventos adversos comúnmente asociados al acto quirúrgico y al uso de opioides.

Resulta necesaria la realización de estudios similares para poder acceder a un mayor número de pacientes, con el fin de mejorar y optimizar los protocolos de atención y tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Accurso, A., Rocco, N., Della Corte, G. A., Accardo, G., Reale, P., Salerno, C., Maresca, A., & De Simone, G. (2017). Breast Cancer Surgery Under General Anesthesia: Is it Really Worth it? *The breast journal*, 23(4), 492–494.
2. Cortés-Flores, A. O., Jiménez-Tornero, J., Morgan-Villela, G., Delgado-Gómez, M., Zuloaga-Fernández Del Valle, C. J., García-Rentería, J., Rendón-Félix, J., Fuentes-Orozco, C., Macías-Amezcu, M. D., Ambriz-González, G., Alvarez-Villaseñor, A. S.,

- Urias-Valdez, D., Chavez-Tostado, M., Contreras-Hernández, G. I., & González-Ojeda, A. (2018). Effects of preoperative dexamethasone on postoperative pain, nausea, vomiting and respiratory function in women undergoing conservative breast surgery for cancer: Results of a controlled clinical trial. *European journal of cancer care*, 27(1), 10.1111/ecc.12686.
3. De Oliveira, G. S., Chang, R., Khan, S. A., Hansen, N. M., Khan, J. H., McCarthy, R. J., & Apkarian, A. V. (2013). Factors Associated with the Development of Chronic Pain after Surgery for Breast Cancer: A Prospective Cohort from a Tertiary Center in the United States. *The Breast Journal*, 20(1), 9–14.
 4. Cheng, G. S., & Ilfeld, B. M. (2016). A review of postoperative analgesia for breast cancer surgery. *Pain management*, 6(6), 603–618.
 5. Mejdahl, M. K., Andersen, K. G., Gärtner, R., Kroman, N., & Kehlet, H. (2013). Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f1865.
 6. Chazan, S., Ekstein, M. P., Marouani, N., & Weinbroum, A. A. (2008). Ketamine for acute and subacute pain in opioid-tolerant patients. *Journal of opioid management*, 4(3), 173–180.
 7. Hussain, N., Brull, R., McCartney, C., Wong, P., Kumar, N., Essandoh, M., Sawyer, T., Sullivan, T., & Abdallah, F. W. (2019). Pectoralis-II Myofascial Block and Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*, 131(3), 630–648.
 8. Wu, J., Buggy, D., Fleischmann, E., Parra-Sanchez, I., Treschan, T., Kurz, A., Mascha, E. J., & Sessler, D. I. (2015). Thoracic paravertebral regional anesthesia improves analgesia after breast cancer surgery: a randomized controlled multicentre clinical trial. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 62(3), 241–251.
 9. Subramaniam, K., Subramaniam, B., & Steinbrook, R. A. (2004). Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia*, 99(2).
 10. Hassan, M. E., & Mahran, E. (2021). Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgeries: a randomized double-blind trial. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, S0104-0014(21)00296-7.

11. Othman, A., El-Rahman, A.M., & El Sherif, F.A. (2016). Efficacy and Safety of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Pain physician*, 19 7, 485-94.
12. Wijayasinghe, N., Andersen, K. G., & Kehlet, H. (2014). Neural blockade for persistent pain after breast cancer surgery. *Regional anesthesia and pain medicine*, 39(4), 272–278.
13. Cheng, G. S., & Ilfeld, B. M. (2017). An Evidence-Based Review of the Efficacy of Perioperative Analgesic Techniques for Breast Cancer-Related Surgery. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 18(7), 1344–1365.
14. Ueshima H, Otake H. Addition of transversus thoracic muscle plane block to pectoral nerves block provides more effective perioperative pain relief than pectoral nerves block alone for breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):439-443. doi: 10.1093/bja/aew449. Retraction in: *Br J Anaesth*. 2022 Mar;128(3):598. PMID: 28203723.
15. Andersen, K. G., Durlaud, H. M., Jensen, H. E., Kroman, N., & Kehlet, H. (2015). Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain*, 156(12), 2413–2422.
16. Liao, J., Li, M., Gan, J., Xiao, J., Xiang, G., Ding, X., Jiang, R., & Li, P. (2021). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of general anesthesia combined with a thoracic nerve block in modified breast cancer surgery. *Gland surgery*, 10(11), 3106–3115.
17. Juwara, L., Arora, N., Gornitsky, M., Saha-Chaudhuri, P., & Velly, A. M. (2020). Identifying predictive factors for neuropathic pain after breast cancer surgery using machine learning. *International journal of medical informatics*, 141, 104170.
18. Wijayasinghe, N., Andersen, K.G. and Kehlet, H. (2017), Analgesic and Sensory Effects of the Pecs Local Anesthetic Block in Patients with Persistent Pain after Breast Cancer Surgery: A Pilot Study. *Pain Pract*, 17: 185-191.
19. Steegers, M. A., Wolters, B., Evers, A. W., Strobbe, L., & Wilder-Smith, O. H. (2008). Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *The journal of pain*, 9(9), 813–822.
20. Ding, Y. Y., Yao, P., Wu, L., Han, Z. K., Hong, T., Zhu, Y. Q., & Li, H. X. (2017). Body mass index and persistent pain after breast cancer surgery: findings from

the women's healthy eating and living study and a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(26), 43332–43343.

21. Rojas, K. E., Manasseh, D. M., Flom, P. L., Agbroko, S., Bilbro, N., Andaz, C., & Borgen, P. I. (2018). A pilot study of a breast surgery Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol to eliminate narcotic prescription at discharge. *Breast cancer research and treatment*, 171(3), 621–626.

22. Schwartz T. (2021). Just Say No: The Case Against Opioid-Based Postoperative Pain Management Regimens Following Breast Surgery. *Annals of surgical oncology*, 28(11), 5799–5800.

23. Shah, S. B., Chawla, R., Pahade, A., Mittal, A., Bhargava, A. K., & Kumar, R. (2020). Comparison of pectoralis plane blocks with ketamine-dexmedetomidine adjuncts and opioid-based general anaesthesia in patients undergoing modified radical mastectomy. *Indian journal of anaesthesia*, 64(12), 1038–1046.

24. Tait, R. C., Zoberi, K., Ferguson, M., Levenhagen, K., Luebbert, R. A., Rowland, K., Salsich, G. B., & Herndon, C. (2018). Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment. *The journal of pain*, 19(12), 1367–1383.

25. Rehberg, B., Mathivon, S., Combescure, C., Mercier, Y., & Savoldelli, G. L. (2017). Prediction of Acute Postoperative Pain Following Breast Cancer Surgery Using the Pain Sensitivity Questionnaire. *The Clinical Journal of Pain*, 33(1), 57–66.

26. Colombani, S., Kabbani, Y., Mathoulin-Pélissier, S., Gékière, J. P., Dixmérias, F., Monnin, D., & Lakdja, F. (2008). Apport de l'administration de kétamine à l'induction et en entretien anesthésique dans la prévention de la douleur postopératoire Essai clinique en oncologie [Administration of ketamine during induction and maintenance of anaesthesia in postoperative pain prevention]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 27(3), 202–207.

27. Kang, C., Cho, A. R., Kim, K. H., Lee, E. A., Lee, H. J., Kwon, J. Y., Kim, H., Kim, E., Baik, J. S., & Kim, C. (2020). Effects of Intraoperative Low-Dose Ketamine on Persistent Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Pain physician*, 23(1), 37–47.

28. Mahran, E., & Hassan, M. E. (2015). Comparison of pregabalin versus ketamine in postoperative pain management in breast cancer surgery. *Saudi journal of anaesthesia*, 9(3), 253–257.

29. Langford, D. J., Schmidt, B., Levine, J. D., Abrams, G., Elboim, C., Esserman, L., Hamolsky, D., Mastick, J., Paul, S. M., Cooper, B., Kober, K., Dodd, M., Dunn, L., Aouizerat, B., & Miaskowski, C. (2015). Preoperative Breast Pain Predicts Persistent Breast Pain and Disability After Breast Cancer Surgery. *Journal of pain and symptom management*, 49(6), 981–994.
30. López, M., Padilla, M. L., García, B., Orozco, J., & Rodilla, A. M. (2021). Prevention of Acute Postoperative Pain in Breast Cancer: A Comparison between Opioids versus Ketamine in the Intraoperative Analgesia. *Pain research & management*, 2021, 3290289.
31. Hadlandsmyth, K., Dindo, L. N., Wajid, R., Sugg, S. L., Zimmerman, M. B., & Rakel, B. A. (2019). A single-session acceptance and commitment therapy intervention among women undergoing surgery for breast cancer: A randomized pilot trial to reduce persistent postsurgical pain. *Psycho-oncology*, 28(11), 2210–2217.
32. Habib, A. S., Kertai, M. D., Cooter, M., Greenup, R. A., & Hwang, S. (2019). Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Regional anesthesia and pain medicine*, 44(2), 192–199.
33. Leysen, L., Beckwée, D., Nijs, J., Pas, R., Bilterys, T., Vermeir, S., & Adriaenssens, N. (2017). Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(12), 3607–3643.
34. Sipilä, R., Estlander, A. M., Tasmuth, T., Kataja, M., & Kalso, E. (2012). Development of a screening instrument for risk factors of persistent pain after breast cancer surgery. *British journal of cancer*, 107(9), 1459–1466.
35. Mustonen, L., Aho, T., Harno, H., & Kalso, E. (2020). Static mechanical allodynia in post-surgical neuropathic pain after breast cancer treatments. *Scandinavian journal of pain*, 20(4), 683–691.
36. M. L. Ibarra Martí, M. S-Carralero G-Cuenca, U. Vicente Gutiérrez, A. Cuartero del Pozo, R. López Rincón, M. J. Fajardo del Castillo. (2011) Comparación entre anestesia general con o sin bloqueo paravertebral preincisional con dosis única y dolor crónico postquirúrgico, en cirugía radical de cáncer de mama. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2011;58:290-294
37. M, N., Pandey, R. K., Sharma, A., Darlong, V., Punj, J., Sinha, R., Singh, P. M.,

- Hamshi, N., Garg, R., Chandralekha, C., & Srivastava, A. (2018). Pectoral nerve blocks to improve analgesia after breast cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *Journal of clinical anesthesia*, 45, 12–17.
38. Terkawi, A. S., Tsang, S., Sessler, D. I., Terkawi, R. S., Nunemaker, M. S., Durieux, M. E., & Shilling, A. (2015). Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. *Pain physician*, 18(5), E757–E780.
39. Blanco, R., Fajardo, M., & Parras Maldonado, T. (2012). Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 59(9), 470–475.
40. Gélinas, C., Puntillo, K. A., Levin, P., & Azoulay, E. (2017). The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: a validation study in 28 countries. *Pain*, 158(5), 811–821.
41. Vicente Herrero, M. T., Delgado Bueno, S., Bandrés Moyá, F., Ramírez Iñiguez de la Torre, M. V., & Capdevila García, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*.
42. Moerman, N., van Dam, F. S., Muller, M. J., & Oosting, H. (1996). The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesthesia and analgesia*, 82(3), 445-451.
43. Méndez-Meneses, K. J., Rebolledo García, M. L., Díaz Chacón, S., Rodríguez Vázquez, L. A., Acosta Maldonado, B. L., Mantilla-Maya, B. Rivera-Fong, L. (2019). Validación de la Escala de Ansiedad Preoperatoria y de Información Ámsterdam (APAIS) en mujeres latinoamericanas con cáncer de mama: Estudio México - Costa Rica. *Psicooncología*, 16(1).
44. Beaussier, M. (2001). Métodos de evaluación y escalas de los diferentes estadios del despertar. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 27(3), 1-14.
45. R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. RFoundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>