



Morfina/ketamina versus morfina en el control del dolor postoperatorio de cirugía renal electiva

Morphine/ketamine versus morphine in postoperative pain control for elective renal surgery

Dr. Lester M Álvarez-Hurtado,* Dra. Lutgarda Campos-Perdomo,*‡
Dr. Carlos de la Paz-Estrada,§ Dr. Elvis González-Pérez,¶
Dr. Dasiel Darién Aguilar-Reyes||

Citar como: Álvarez-Hurtado LM, Campos-Perdomo L, de la Paz-Estrada C, González-Pérez E, Aguilar-Reyes DD. Morfina/ketamina versus morfina en el control del dolor postoperatorio de cirugía renal electiva. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (4): 237-241. <https://dx.doi.org/10.35366/112292>

RESUMEN. Introducción: el dolor agudo postoperatorio demora la recuperación funcional del paciente. **Objetivo:** evaluar utilidad de la ketamina asociada a morfina administrados en bolos intravenosos en el control del dolor agudo postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía renal electiva. **Material y métodos:** realizamos estudio doble ciego en pacientes con dolor postoperatorio moderado-severo sometidos a cirugía renal electiva. Se conformaron dos grupos: grupo MK administramos morfina 0.05 mg/kg más ketamina 0.2 mg/kg y grupo M morfina 0.05 mg/kg más solución salina a 0.9%. Pacientes con dolor de intensidad moderada-severa según escala analógica visual recibieron dosis de morfina cada 20 minutos hasta lograr dolor ligero, registrándose el consumo total de morfina por paciente. La tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno y efectos adversos fueron evaluados con la misma periodicidad. **Resultados:** el grupo MK mostró menor intensidad del dolor con disminución significativa del consumo de morfina. Ambos grupos resultaron ser similares en cuanto a cifras de tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Las náuseas y vómitos fueron los efectos adversos de mayor prevalencia, siendo superiores en el grupo morfina. **Conclusiones:** la asociación morfina-ketamina resultó útil en el control del dolor moderado-severo en pacientes sometidos a cirugía renal electiva.

ABSTRACT. Introduction: acute postoperative pain delays the patient's functional recovery. **Objective:** to evaluate the utility of ketamine associated with morphine administered in intravenous boluses in the control of acute postoperative pain in patients undergoing elective renal surgery. **Material and methods:** we conducted a double-blind study in patients with moderate-severe postoperative pain undergoing elective renal surgery. Two groups were formed: group MK administered 0.05 mg/kg morphine plus 0.2 mg/kg ketamine and group M 0.05 mg/kg morphine plus 0.9% saline solution. Patients with pain of moderate-severe intensity according to the visual analogue scale received doses of morphine every 20 minutes until achieving light pain, recording the total consumption of morphine per patient. Blood pressure, heart and respiratory rates, oxygen saturation, and adverse effects were evaluated with the same periodicity. **Results:** MK group showed lower pain intensity with a significant decrease in morphine consumption. Both groups turned out to be similar in terms of blood pressure, heart rate, respiratory rate and oxygen saturation figures. Nausea and vomiting were the most prevalent adverse effects, being higher in the morphine group. **Conclusions:** the morphine-ketamine association was useful in the control of moderate-severe pain in patients undergoing elective renal surgery.

Palabras clave:
dolor postoperatorio, analgesia, ketamina, morfina, cirugía renal.

Keywords:
postoperative pain, analgesia, ketamine, morphine, renal surgery.

* Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro». Villa Clara, Cuba.
‡ Profesor asistente.
§ Especialista de segundo grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Urgencias Médicas. Profesor asistente. Hospital Pediátrico Provincial «Eduardo Agramonte Piña». Camagüey, Cuba.
¶ Especialista de segundo grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor auxiliar. Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro». Profesor asistente. Villa Clara, Cuba.
|| Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Hospital Infantil Sur. Santiago de Cuba.

Correspondencia:
Dr. Carlos de la Paz-Estrada
E-mail: carlosdelapazestrada@gmail.com

Recibido: 07-01-2023
Aceptado: 01-03-2023



INTRODUCCIÓN

El dolor agudo postoperatorio aparece como consecuencia de la lesión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demoran la recuperación funcional del paciente y el alta hospitalaria^(1,2).

La morfina resulta ser el analgésico opiáceo por excelencia y el punto de referencia para los demás opioides. A pesar de la síntesis de nuevos opioides, sigue siendo la piedra angular en el tratamiento del dolor moderado-severo y dentro de éste, el dolor postoperatorio por su disponibilidad en una gama amplia de presentaciones, por su farmacocinética y farmacodinamia bien definidas y su relativo bajo costo⁽³⁾.

A pesar de considerar la administración de morfina y sus derivados como el método más adecuado para el control del dolor, aún no se ha logrado este objetivo plenamente. Una de las razones que explicarían esto es la inadecuada aplicación terapéutica que se hace de ellos, sobre todo debido a la aparición de efectos indeseables, lo que motiva a un cierto recelo a la hora de usar morfina^(4,5).

Para solventar este problema se introduce la analgesia balanceada multimodal, que consiste en la asociación o administración simultánea de dos o más analgésicos, lo que permite disminuir la dosis de cada uno de los fármacos empleados y de esta forma mantener una analgesia eficaz a la vez que disminuyen los efectos secundarios.

La ketamina fue introducida en la práctica clínica por Domino, Chidiff y Corssen hace exactamente 40 años⁽⁶⁾. Su popularidad creció inicialmente de manera espectacular pero debido a las vías y las dosis de administración que se usaron, la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente las reacciones indeseables al despertar, hicieron que su popularidad decreciera incluso hasta ser considerada por muchos como un anestésico para condiciones de desastre. Desde entonces se han llevado a cabo muchos estudios para determinar el o los mecanismos de acción y definir el uso clínico apropiado de este fármaco que posee características muy particulares que han llevado a que se defina como un análogo anestésico no opioide, atípico y polimodal^(7,8).

Por tanto, el objetivo será conseguir aumentar su potencia analgésica y atenuar la intensidad de los efectos adversos y disminuir la frecuencia de su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, cuasiexperimental, doble ciego en pacientes con dolor agudo postoperatorio moderado-severo, sometidos a cirugía renal electiva (lumbotomías) en el Hospital Universitario «Arnaldo Milán Castro», Villa Clara, desde enero de 2017 a febrero de 2020 previa aprobación por el Consejo Científico y Comité de Ética Médica de la institución.

La población estuvo constituida por pacientes sometidos a esta cirugía que ingresaron a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCP), la muestra quedó conformada por pacientes que alcanzaron puntuación igual o superior a cuatro puntos en la escala visual análoga del dolor y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:** consentimiento del paciente para ser incorporado al estudio, presencia de dolor agudo postoperatorio moderado-severo con cuatro puntos o más según escala analógica visual del dolor, edades comprendidas entre 18 y 70 años, cirugía renal electiva y estado físico I, II o III según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*.
- **Criterios de exclusión:** historia de enfermedad psiquiátrica, presencia de enfermedad respiratoria crónica, fallo renal o hepático, sensibilidad conocida a la ketamina, propofol o vecuronio, alergia conocida a los opioides e incapacidad para comprender la escala analógica visual.

Monitorización para medir tensión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca y oximetría de pulso.

La inducción propofol 2 mg/kg, fentanyl 5 µg/kg, vecuronio 0.1 mg/kg y lidocaína 2% 1.5 mg/kg. El mantenimiento con O₂ (2 L/min) más N₂O (4 L/min) para una FiO₂ 0.33 FGF 6 L/min, fentanyl bolos 3 µg/kg si existieron signos de dolor y vecuronio.

En la UCP procedimos a evaluar la intensidad del dolor, para lo cual aplicamos una escala visual análoga (EVA). En este momento, al cual designaremos momento cero (M0), también se registraron las variables: frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial media (TAM), saturación pulsátil de oxígeno, valor de la EVA, grado de sedación (escala de Ramsay), las que fueron designadas como basales para este estudio.

Después los enfermos fueron asociados en dos grupos empleando el método de la alternancia, los cuales recibieron como analgésico uno de los siguientes esquemas:

- **Grupo MK:** morfina 0.05 mg/kg más ketamina 0.2 mg/kg.
- **Grupo M:** morfina 0.05 mg/kg más solución salina a 0.9% como placebo.

Este estudio evaluó posteriormente a la inyección las variables: TAM y FC, mientras que a los 20 minutos de aplicada la misma se registraron FR, saturación pulsátil de oxígeno, intensidad del dolor, grado de sedación y efectos adversos.

Se evaluaron las variables cada 20 minutos hasta las tres horas del postoperatorio a partir de su arribo a la UCP designando este tiempo como primera fase de recuperación, cada momento estudiado fue designado como: M₁ a los 20 minutos,

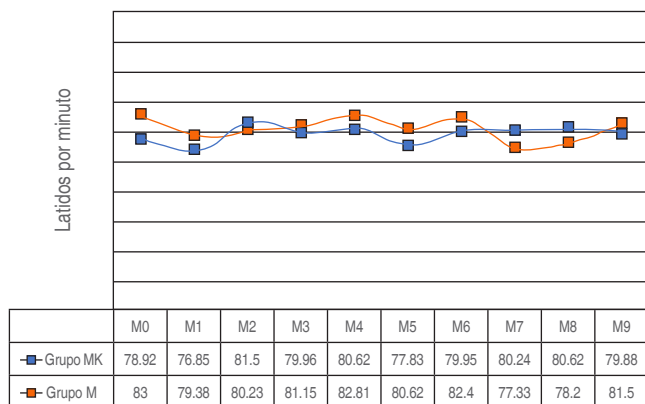


Figura 1: Comportamiento de la frecuencia cardíaca.
Fuente: Formulario.

M₂ a los 40 minutos, M₃ a los 60 minutos, M₄ a los 80 minutos, M₅ a los 100 minutos, M₆ a los 120 minutos, M₇ a los 140 minutos, M₈ a los 160 minutos y M₉ a los 180 minutos.

Pacientes que mostraron puntuaciones iguales o superiores a cuatro según la EVA recibieron dosis suplementarias de morfina a razón de 0.05 mg/kg.

Se utilizó como medidas de resumen para las variables cualitativas las frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes), para variables cuantitativas el mínimo, máximo, media y desviación estándar.

Se aplicó el test de Kruskal-Wallis o alternativa de análisis de varianza no paramétrico y la prueba de Friedman, además la prueba de χ^2 . Niveles de significación de 0.05 (significativo) o de 0.01 (muy significativo).

RESULTADOS

La FC se muestra en la *Figura 1*, donde se observan en los momentos M0 con promedio de 78.92 ± 7.0 y 83.00 ± 5.60 latidos respectivamente, se constata que en el grupo M es mayor el promedio al igual que en el momento 1 con promedio de 78.85 ± 6.4 latidos por minutos para el grupo MK y 79.88 ± 5.0 latidos por minutos para el grupo M, no existiendo diferencias significativas. En los demás momentos desde M2 hasta M9, se observaron valores similares, los cuales resultaron ser inferiores en el grupo MK con respecto al grupo M, sin reportarse diferencias significativas.

Desde el punto de vista vertical, fue analizada la variable FC, observándose el menor valor en el grupo MK en el momento M1 (76.85 ± 6.4 latidos por minuto) manteniendo un valor similar en los momentos posteriores. Al aplicar la prueba de Friedman no existieron cambios significativos en la FR, en los respectivos momentos para ambos grupos.

En el grupo M, el comportamiento de FC fue superior en el momento M0 con 83.00 ± 5.60 latidos por minutos y pos-

teriormente se mantiene con valores semejantes, los cuales resultan ser ligeramente superiores con respecto al grupo MK. No se encontraron diferencias significativas en t de Student, grupo M $\chi^2 = 98.3$, $p = 0.068$; grupo MK $\chi^2 = 112.1$, $p = 0.152$.

En la *Figura 2* observamos el comportamiento de la TAM para cada uno de los grupos. En el momento M0 grupo MK el valor alcanzado fue 101.0 ± 4.8 mmHg y en el grupo M 103.0 ± 5.4 mmHg. De igual manera, en las demás horas, la TAM del grupo MK fue ligeramente menor con respecto al grupo M, sin diferencias significativas.

El análisis del comportamiento de la TAM para el grupo MK tuvo su valor más alto en el momento M0 (101.0 ± 4.8 mmHg). Posteriormente se produjo un descenso hasta el momento M9, donde alcanzó 85.3 ± 6.7 mmHg. No se observaron diferencias altamente significativas para los diferentes tiempos estudiados en esta variable ($\chi^2 = 130.1$, $p = 0.067$). En el grupo M, también se observó el valor más elevado en el momento M0 (103.0 ± 5.4 mmHg) para después descender hasta el momento M9 con un valor de 83.6 ± 5.3 mmHg sin que se reporten diferencias significativas ($\chi^2 = 17.3$, $p = 0.074$).

En la *Figura 3* se reflejan los valores de intensidad del dolor para cada uno de los grupos estudiados en los diferentes momentos con valores medios similares en el momento 0, sin diferencias significativas. A partir del momento M1 hasta el M3 disminuyeron los valores en ambos grupos con diferencias altamente significativas entre los mismos, resultando inferior en el momento M4. Desde el momento M5 hasta el M9 no se reportan diferencias significativas entre los valores medios registrados para cada grupo, aunque sí resultan inferiores a los del M0 obteniendo puntuaciones por debajo de 4, lo que los enmarca en la categoría de dolor ligero.

Al observar el comportamiento del dolor durante el tiempo para cada uno de los grupos, véase que en el grupo MK el valor más alto resultó ser en el momento M0 (7.24 ± 0.93 puntos) para luego descender progresivamente hasta el momento M9,

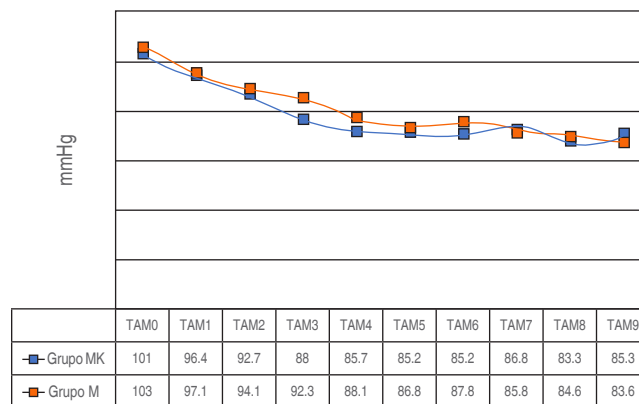


Figura 2: Comportamiento de la tensión arterial media (TAM).
Fuente: Formulario.

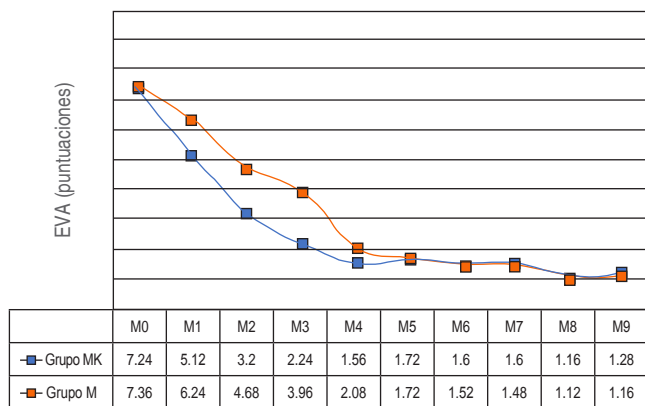


Figura 3: Comportamiento del dolor agudo postoperatorio según valores de la escala visual analógica (EVA).
Fuente: Formulario.

en la cual alcanzó valores de 1.28 ± 0.46 puntos. El grupo M tuvo el mismo comportamiento con un valor más elevado en el momento M0 (7.36 ± 1.32 puntos) y el más bajo en el momento M9 (1.16 ± 0.37 puntos). Al aplicar prueba de Friedman para el comportamiento de la intensidad del dolor a través del tiempo pudimos constatar cambios muy significativos ($p = 0.000$) en el comportamiento de la intensidad del dolor para cada uno de los grupos estudiados.

DISCUSIÓN

Cuando la morfina se administra correctamente, ajustando las dosis a las características del paciente, la depresión respiratoria es limitada y rápidamente se desarrolla tolerancia a este efecto. Deben tomarse precauciones adicionales si la morfina se administra a pacientes con enfermedades obstructivas respiratorias, enfermedades cardiovasculares o en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con fármacos que deprimen el sistema nervioso central⁽³⁾.

En el caso de la ketamina, este fármaco no produce efectos depresivos directos sobre el sistema respiratorio salvo que sea administrado de forma rápida y a dosis altas^(7,8).

Debemos señalar que en la presente investigación la TAM y la FC fueron registradas después de la administración de fármacos analgésicos con el objetivo de poder identificar en este momento la influencia que pudieran tener los mismos sobre esta variable mientras que la saturación pulsátil de oxígeno, FR, intensidad del dolor, grado de sedación y efectos adversos fueron registrados a los 20 minutos después de la inyección, favoreciendo un tiempo óptimo para que los fármacos alcanzaran las concentraciones requeridas en los sitios efectores.

En el presente estudio no se registraron incrementos significativos de las variables TAM, así como FC para ambos grupos, lo que se explica porque los niveles de las puntuaciones de dolor obtenidos según las EVA resultaron ser bajos y similares para ambos grupos, traduciendo un adecuado alivio del dolor encontrándose bloqueada la respuesta simpática desencadenada por éste.

En la presente investigación, la ketamina no provocó incrementos significativos de la TA ni de FC. Atribuimos estos efectos a que las dosis administradas del fármaco se encuentran en el rango de analgésicas, por lo que las concentraciones plasmáticas alcanzadas a partir de éstas se corresponden con el rango desde 100 hasta 300 ng/mL.

En la investigación se reporta un descenso significativo del consumo de morfina en pacientes a los que se les asoció ketamina, sin que el consumo del opioide estuviese influenciado por las dosis de fentanyl administradas durante el intraoperatorio. En la literatura consultada, varios artículos hacen referencia a una disminución del consumo de morfina en aquellos pacientes a los cuales se les administra de manera conjunta con ketamina, concordando con nuestros resultados⁽⁶⁾.

Si tomamos en cuenta que la vida media eliminación de la ketamina oscila entre las dos y tres horas y que la dosis empleada por nosotros en el presente estudio está en el orden de los 200 µg/kg con la cual alcanzaremos concentraciones plasmáticas de aproximadamente 300 ng, se requerirá más de una vida media de eliminación (de dos a tres horas) para que las concentraciones plasmáticas del fármaco caigan por debajo de las concentraciones plasmáticas analgésicas⁽⁸⁾.

Estas características farmacocinéticas también nos permiten explicar el efecto analgésico de ketamina administrada a bajas dosis en forma de bolo unido a la morfina en la primera fase de la recuperación, que fue comprendido en el período de hasta tres horas posteriores al arribo del paciente a la UCP^(7,8).

Las náuseas y vómitos resultaron ser los efectos adversos de mayor incidencia, los cuales resultaron ser superiores en el grupo de morfina, coincidiendo con varios reportes en la literatura⁽⁵⁾.

Debemos señalar que el presente estudio se limitó a las primeras tres horas del postoperatorio inmediato de pacientes a los que se les realizó cirugía renal electiva y que padecían de dolor postoperatorio de intensidad moderada severa según EVA a su llegada al postoperatorio.

Concluimos que la asociación morfina-ketamina en bolos es útil en el control del dolor moderado-severo en pacientes sometidos a cirugía renal electiva, mostrando menor intensidad del dolor, adecuada estabilidad hemodinámica, con disminución en el consumo promedio de morfina, las náuseas y vómitos resultaron ser los efectos adversos de mayor prevalencia en ambos grupos siendo superiores en el grupo morfina.

REFERENCIAS

1. Ocay DD, Li MMJ, Ingelmo P, Ouellet JA, Pagé MG, Ferland CE. Predicting acute postoperative pain trajectories and long-term outcomes of adolescents after spinal fusion surgery. *Pain Res Manag.* 2020;2020:9874739.
2. Borys M, Hanych A, Czuczwar M. Paravertebral block versus preemptive ketamine effect on pain intensity after posterolateral thoracotomies: a randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2020;9:793.
3. Peivandi S, Habibi MR, Baradari AG, Gholinataj A, Habibi A, Khademloo M, et al. The effect of adding low-dose naloxone to intrathecal morphine on postoperative pain and morphine related side effects after cesarean section: a double-blind, randomized, clinical trial. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:3979-3983.
4. Kendall MC, Alves LJ, Pence K, Mukhdomi T, Croxford D, De Oliveira GS. The effect of intraoperative methadone compared to morphine on postsurgical pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiol Res Pract.* 2020;2020:6974321.
5. Tang JZJ, Weinberg L. A literature review of intrathecal morphine analgesia in patients undergoing major open hepato-pancreatic-biliary (HPB) surgery. *Anesth Pain Med.* 2019;9(6):e94441.
6. Kasputyté G, Karbonskiené A, Macas A, Maleckas A. Role of ketamine in multimodal analgesia protocol for bariatric surgery. *Medicina (Kaunas).* 2020;56:96.
7. Akhondzadeh R, Rashidi M, Gousheh M, Olapour A, Tasbihi B. Comparison of the ketamine-lidocaine and fentanyl-lidocaine in postoperative analgesia in axillary block in upper limb fractures by ultrasound guidance. *Anesth Pain Med.* 2019;9:e92695.
8. Stoker AD, Rosenfeld DM, Buras MR, Alvord JM, Gorlin AW. Evaluation of clinical factors associated with adverse drug events in patients receiving sub-anesthetic ketamine infusions. *J Pain Res.* 2019;12:3413-3421.