Descargado el: 24-11-2026 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Ketamina en el manejo del dolor oncológico

Ketamine in cancer pain management

Secundino González Pardo[1] Widmark Báez Morales[1] Francisco López-Muñoz[2]

[1] Universidad Técnica del Norte, Ibarra, Ecuador
[2] 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 2026 Nov 24]; 20(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: https://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 sgonzalez@utn.edu.ec

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, análgésicos 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).

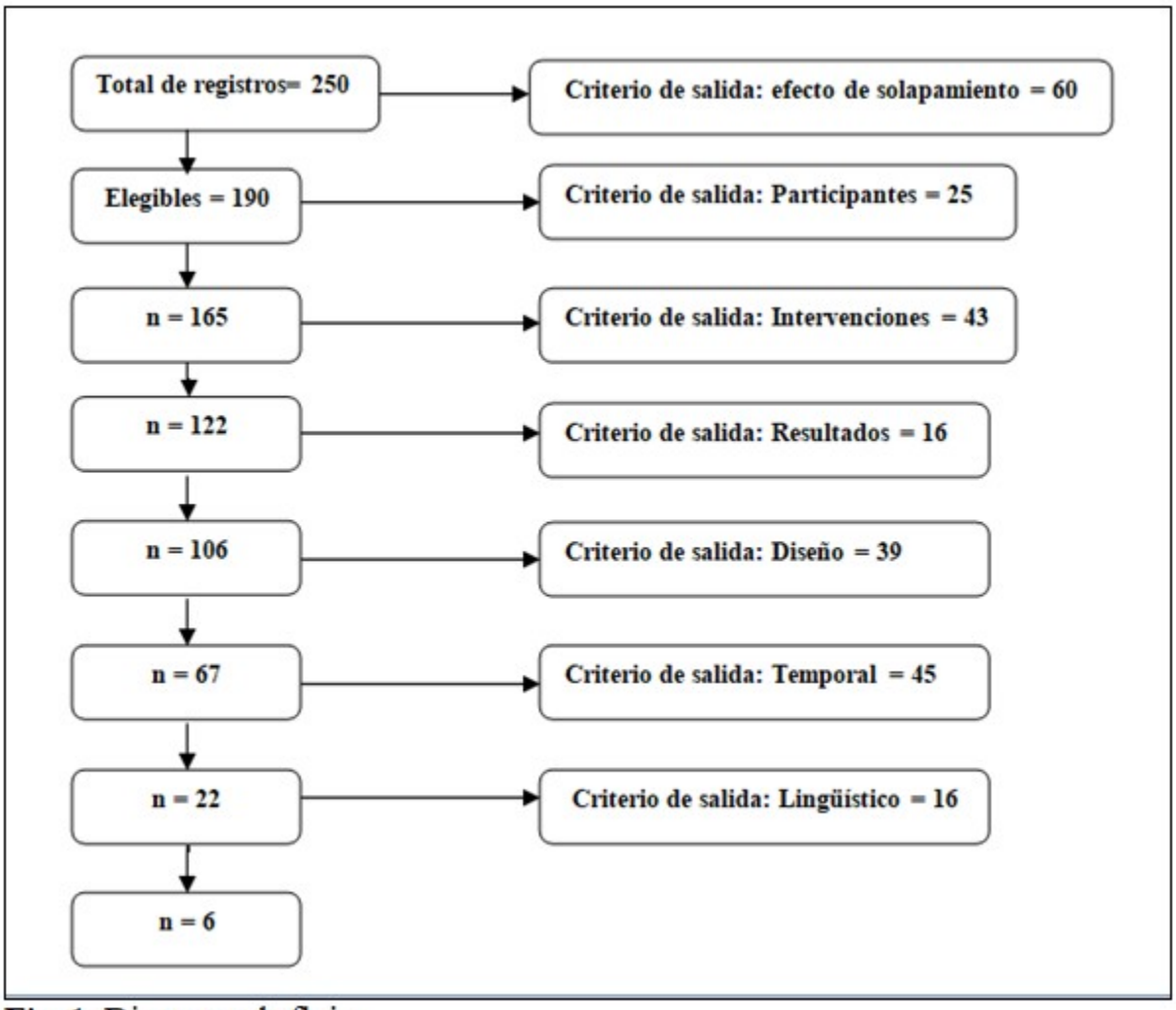


Fig. 1–Diagrama de flujo

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	Diseño	Resultados
Cortiñas, 2014	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	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. 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	20 (11KTM y 9 placebo)	0,5 mg / kg por día hasta 1 mg / kg por día 2 d en infusión intravenosa.	48 horas	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Todos los pacientes recibieron, además, morfina.	Sin diferencias entre los grupos de tratamiento. No se confirmó la efectividad del uso de KTM.
Shillingburg, 2017	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 a la primera hora y a los 3 días (p <0,0001, p = 0,0003 respectivamente).
Hardy, 2012	185	Infusiones subcutáneas KTM a tres niveles progresivos (100, 300 o 500 mg) por 5 días.	5 días	Ensayo multisitio, escalada de dosis, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, fase III.	La KTM no tiene un beneficio clínico neto cuando se usa como un complemento de los opioides, como coanalgésico, en el dolor del cáncer.
Benítez, 2011	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 (enatiómeros S+ y R-), cuya fórmula química es C13H16ClNO 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 l, d y j 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 antinflamatorios 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 liposuble, 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 hidroxicetamina, siendo un inhibidor activo en la AMPA glutamato y subtipo α7 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 día paciente ambulatorio; o 3 a 5 día paciente despierta hospitalizado Infusiones de ketamina 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 pre medicación 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 pre medicación anestésica.	10–20	5–20 min	2–4 h
Rectal	5-10 mg/kg para la pre medicación 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):521-46.

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 pro inflamatorias 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-g 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 a2-adrenérgicos para minimizar los efectos picotrópicos 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, existe evidencia débil que apoye mejora a corto plazo.	(1) Grado C, baja certeza.
	(2) En SDRC, existe 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, existe 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) 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 pre infusión	(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 pos infusión, 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 disponerse de medicamentos y equipos de reanimación inmediata; así como personal capacitado en emergencias, aunque esta dosis puede variar según 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.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

Conceptualización: Secundino González Pardo

Curación de datos: Secundino González Pardo

Análisis formal: Widmark Enrique Báez-Morales

Investigación: Secundino González Pardo

Metodología: Secundino González Pardo, Widmark Enrique Báez-Morales

Administración del proyecto: Secundino González Pardo

Supervisión: Francisco López-Muñoz, Secundino González Pardo

Redacción – borrador original: Secundino González Pardo

Redacción – revisión y edición: Secundino González Pardo, Widmark Enrique Báez-Morales, Francisco López-Muñoz

Financiación:

Ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Reasearch 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 Anestesiol [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 alBenítez MA, Salinas A, González 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 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. 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.