

PERIOPERATIVE EPIDURAL OR INTRAVENOUS KETAMINE DOES NOT IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF THORACIC EPIDURAL ANALGESIA FOR ACUTE OR CHRONIC PAIN AFTER THORACOTOMY

Tena B, Ríos J, Gomar C
Clin J Pain 2014;30: 490-500

Premi Jaume Raventos 2014



INTRODUCCION

DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO (DPP)

- **DEFINICION**

- Dolor postoperatorio que se mantiene más de 2-3 meses después de la intervención quirúrgica

- **INCIDENCIA**

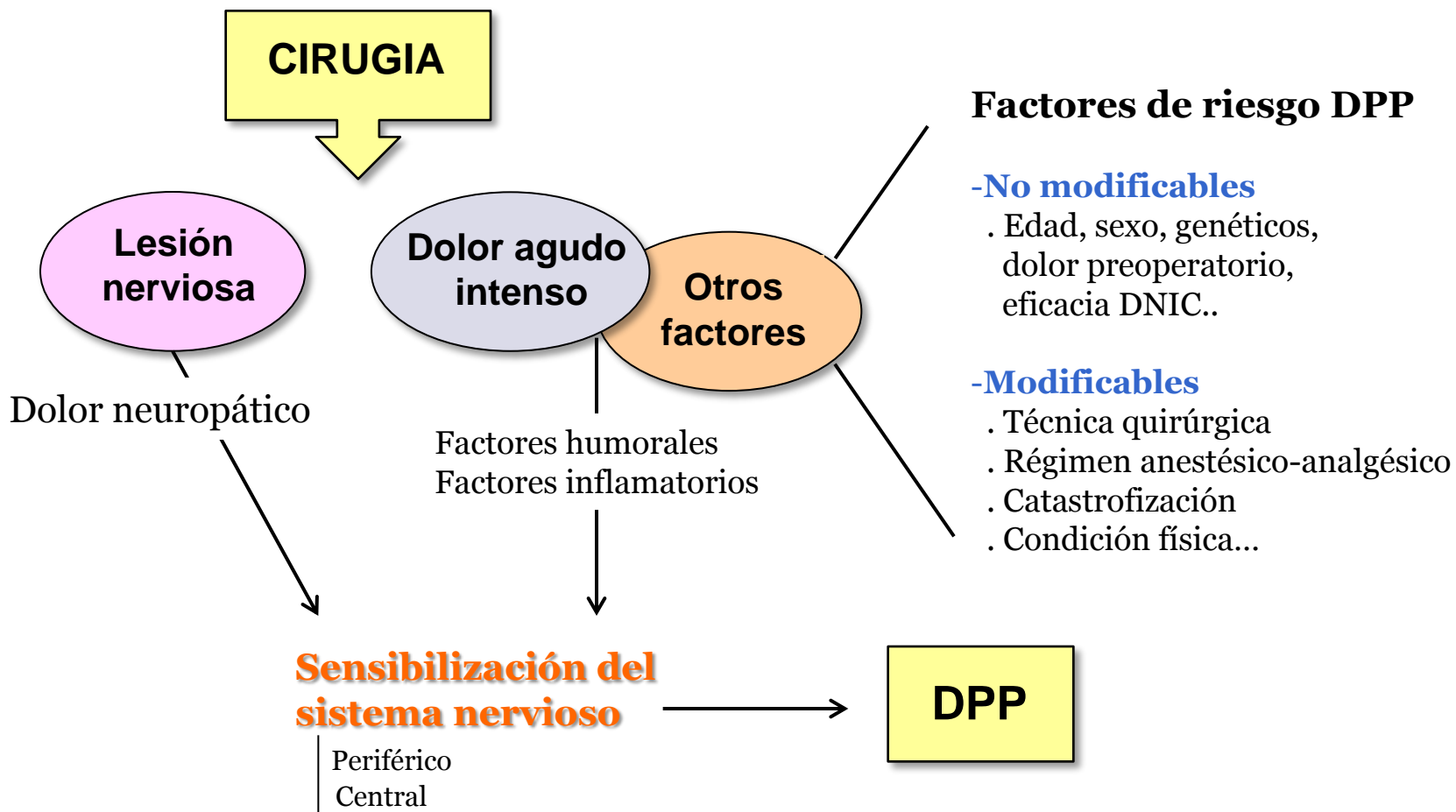
- Elevada, dependiente del tipo de cirugía

INCIDENCIA DPP	Dolor crónico	Dolor crónico intenso
Amputación	30-50%	5-10%
Cirugía mama	20-50%	5-10%
Toracotomía	30-65%	10%
Hernia inguinal	10%	2-4%
Bypass coronario	30-50%	5-10%
Cesárea	10%	4%

Kehlet et al. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006

- **REPERCUSION importante.** Socioeconómica y en la calidad de vida

MECANISMOS DE CRONIFICACION



-Deumens et al. Progress in neurobiology prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular and clinical insights for mechanism based treatment approaches. Prog Neurobiol 2013

- Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. Curr Opin Anaesth 2011

MECANISMOS DE CRONIFICACION

► Sensibilización periférica

- Disminución del umbral de activación
- Actividad ectópica espontánea (canales iónicos)
- Actividad simpática

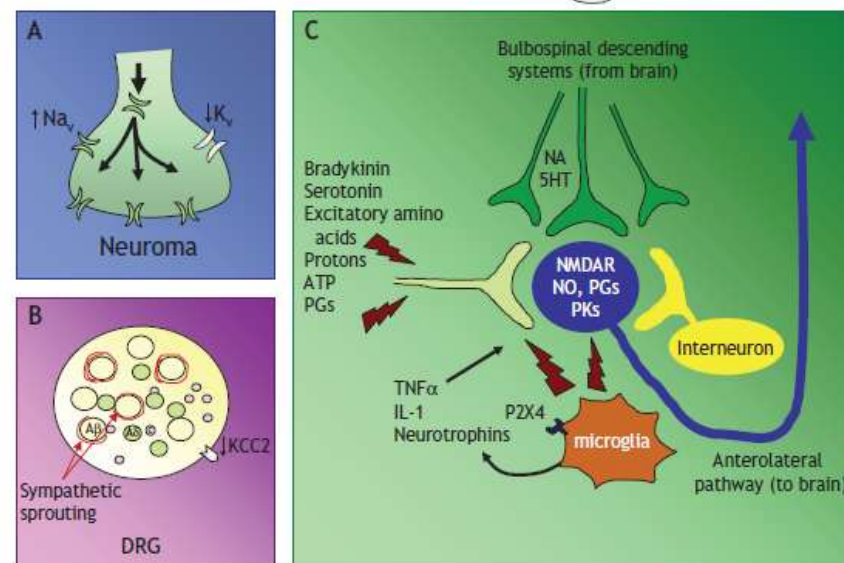
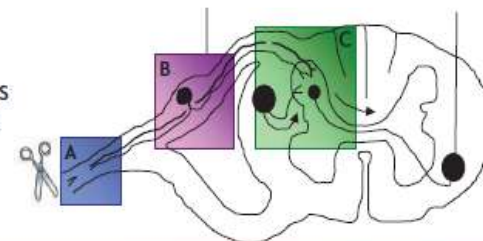
—————► **HIPERALGESIA PRIMARIA**

• Sensibilización central → Plasticidad

- Sprouting fibras Aβ y fibras simpáticas
- Amplificación o wind up
 - Activación sistemas excitatorios (**receptores NMDA**, AMPA, sustancia P..)
 - Disminución sistemas inhibitorios (GABA, glicina)
- Acitivación de microglía y sistema inmune

—————► **HIPERALGESIA SECUNDARIA**

Injury-induced nerve changes in the periphery, dorsal root ganglia and spinal cord contribute to neuropathic pain syndromes



Gilron et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006

-Von Hehn C et al. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron 2012

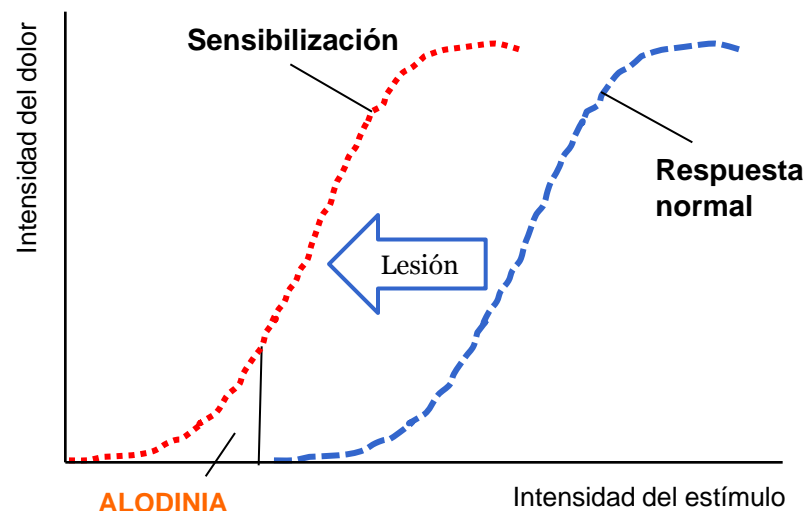
-Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. Curr Opin Anaesth 2011

-Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth 2008

► DOLOR NEUROPÁTICO

- **Fenómenos negativos**
 - Anestesia o hipoestesia (*lesión nerviosa*)
- **Fenómenos positivos**
 - Dolor espontáneo/paroxístico (*actividad ectópica*)
 - Parestesias y disestesias
 - Alodinia e **hiperalgesia** (*plasticidad sináptica*)
 - Aumenta la percepción del dolor
 - **Frecuentemente no evaluada**
 - Escasa respuesta al tratamiento

* Plasticidad del SNC → **DPP**

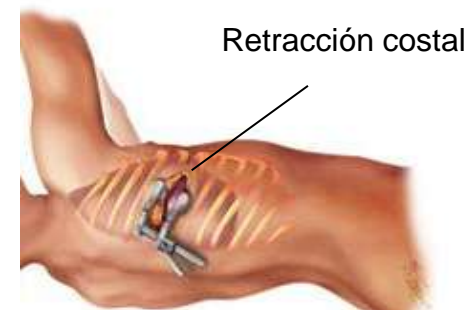


-Reuben et al. Preventing the development of chronic pain after thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008

-Rasmussen et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 2004

► CIRUGÍA TORÁCICA

- **Causas:** Lesión nerviosa, dolor agudo intenso, otros..
- **Dolor** dinámico intenso...**Tratamiento difícil**
- **Consecuencias:** Complicaciones respiratorias
- **Tratamiento:** Gold standard..**Epidural** (2-3 d)



-Wilgaard et al. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. Eur J Cardiothorac Surg 2009

-Joshi et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. Anesth Analg 2008

PREVENCIÓN DEL DPP

- **Bloqueo del estímulo nociceptivo excesivo..... ANALGESIA EFICAZ**
- **Actuación sobre los MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN** ↷

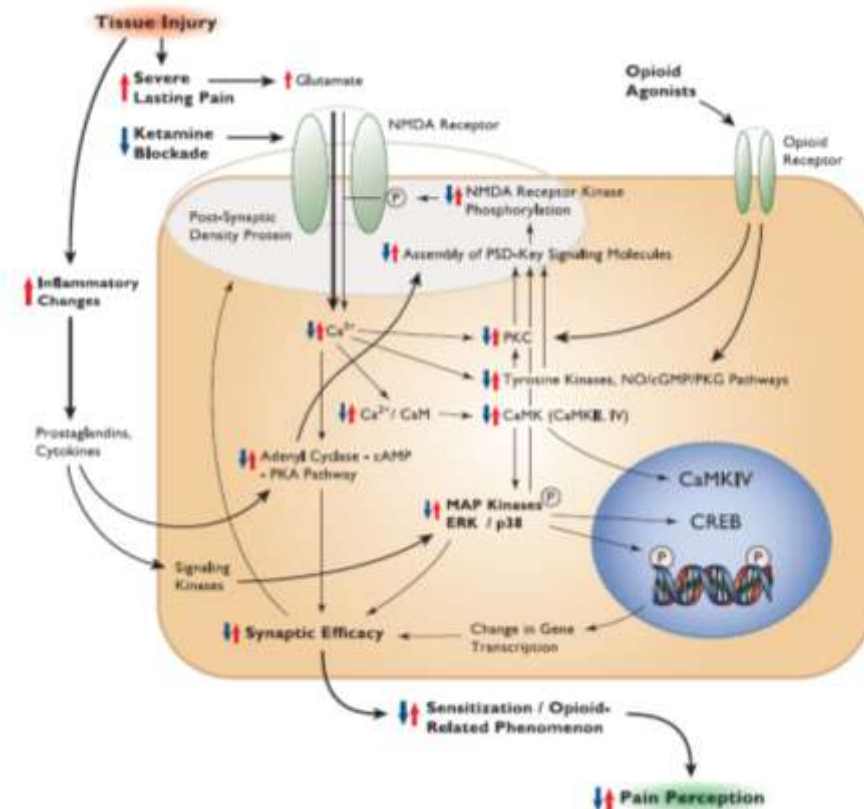
Receptor NMDA

Clave en los fenómenos de amplificación

Ketamina

- Reducción hiperalgesia
- Disminución del dolor agudo postop
- Eficacia **DPP** controvertida
 - . Heterogeneidad dosis, duración, vía administración..
- Efectos adversos

Otros... Memantina, dextrometorfano...

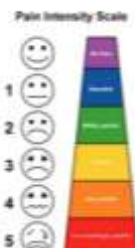
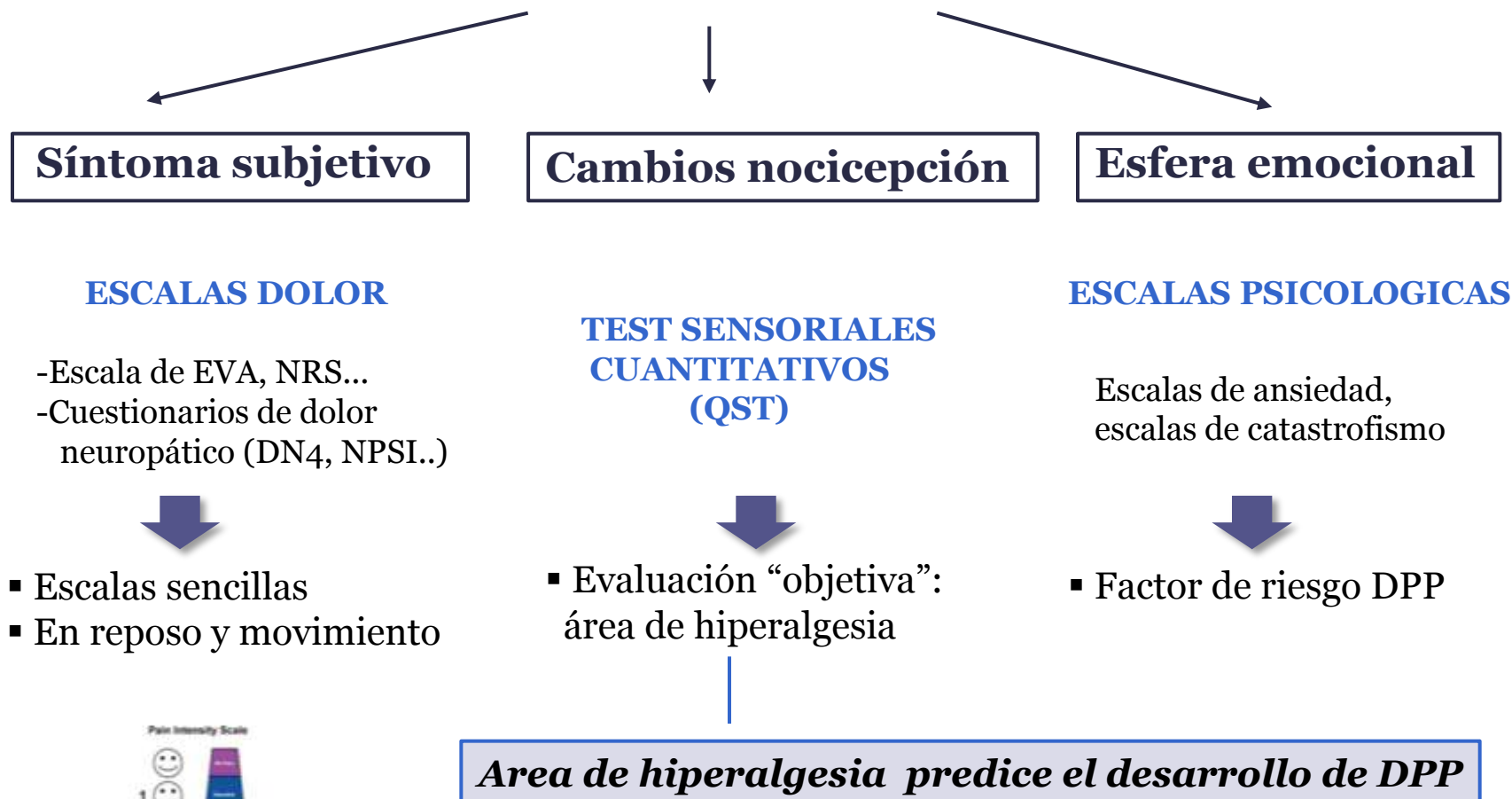


-Lawkoski et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. Can J Anesth 2011

-Chaparro et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013

Himmelseher et al. Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology 2005

VALORACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO



- Breivik et al. Assessment of pain. Br J Anaesth 2008
- Lavand´homme. Perioperative pain. Curr Opin Anaesthesiol 2006
- Hansson et al. Usefulness and limitations of QST: clinical and research application in neuropathic pain states. Pain 2007
- Sullivan et al. The Pain Catastrophizing Scale:development and validation. Psychol Assess 1995

ESTADO DEL PROBLEMA

- Incidencia elevada de DPP tras toracotomía
- Importante problema clínico y repercusión en la calidad de vida
- Necesidad de **tratamientos** dirigidos a los mecanismos de cronificación del dolor
 - Ketamina , antagonista NMDA, eficaz en la reducción de la hiperalgesia
 - Eficacia en el DPP no aclarada (heterogeneidad en regímenes de administración y otras variables)



Evaluar la eficacia de la ketamina en la prevención del DPP en cirugía torácica

PACIENTES Y METODO

PACIENTES

- Aprobación Comité de Etica del hospital
- Estudio aleatorizado doble ciego
- Consentimiento informado



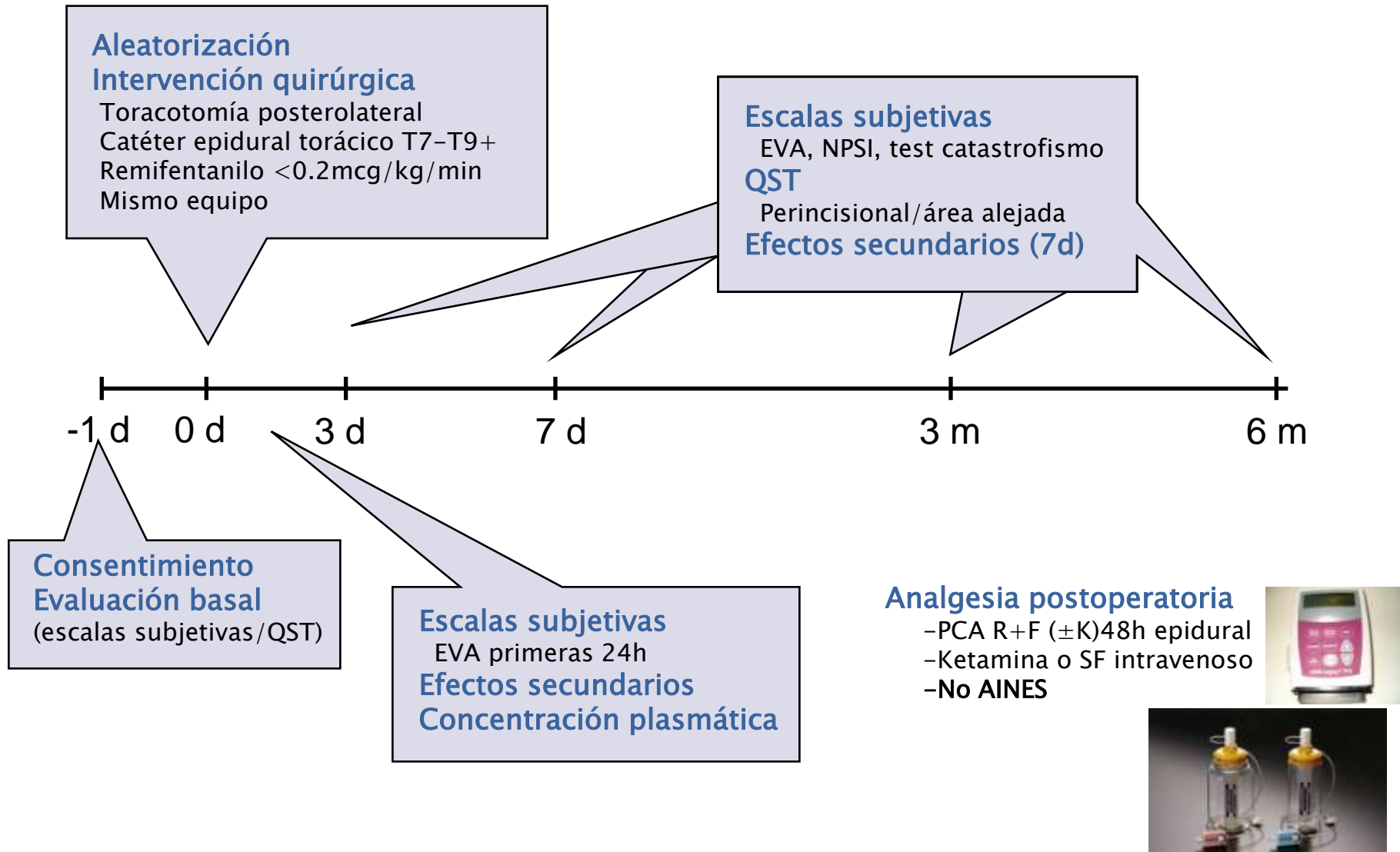
- **Criterios inclusión**

- Toracotomía posterolateral +resección pulmonar (>18 años)

- **Criterios exclusión**

- Dolor crónico o ingesta crónica analgésicos
- Adicción a drogas
- Enfermedades neurológicas o psiquiátricas
- Contraindicación de tratamiento con ketamina, ropivacaina, paracetamol u opioides
- Contraindicación de colocación de catéter epidural
- Cirugía de urgencias
- Imposibilidad de colocación de catéter epidural o extubación
- Necesidad de reintervención

CRONOGRAMA



GRUPOS

- Aleatorización**

- Día de la intervención
- Programa informático



Grupo/Vía	Intravenosa	Epidural	Postoperatorio (48 horas)
Grupo Kiv	Ketamina 0.5 mg/kg en 5ml SF	5 ml SF	Ketamina 0.25 mg/kg/h iv + PCAep R/F
Grupo Kep	5 ml SF	Ketamina 0.5 mg/kg en 5 ml SF	SF 5 ml/h iv + PCAep K/R/F (0.25 mg/kg/h)
Grupo S	5 ml SF	5 ml SF	SF 5 ml/h iv+ PCA ep R/F

SF= Suero fisiológico; PCA R/F/K= PCA de ropivacaína, fentanilo y ketamina

Preincisional

- Doble ciego**

- Preparación de medicación por personal no participante en el estudio
- Medicación no rotulada, en jeringas con igual volumen
- Todos los pacientes con PCA epidural y elastómera intravenosa



VARIABLES ANALIZADAS

▫ Escalas subjetivas

Test de catastrofismo

1. No hago más que preguntarme si se me pasará el dolor

2. Siento que no puedo seguir adelante

3. Es horrible y creo que nunca va a mejorar

4. Es espantoso y siento que me abruma

5. Siento que no puedo soportarlo más

6. Me da miedo que el dolor empeore

7. No hago más que pensar en otros episodios de dolor

8. Quiero desesperadamente que se me pase el dolor

9. Parece que no puedo quitármelo de la cabeza

10. No hago más que pensar cuánto me duele

11. No hago más que pensar en que quiero a toda costa que se me pase el dolor

12. No puedo hacer nada para reducir la intensidad del dolor

13. Me pregunto si va a pasarme algo grave

VARIABLES ANALIZADAS

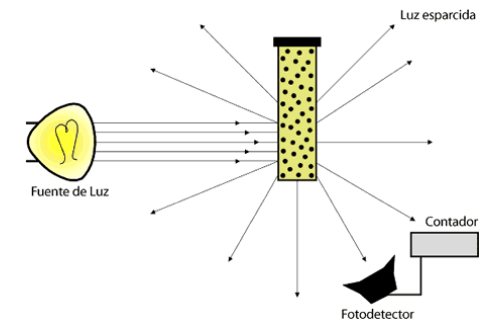
• Concentración plasmática ketamina

- 10 pacientes de grupos Kiv y Kep
- 5 determinaciones:
T₀: previo al bolus; **T₁**: 2h post bolus;
T₂: 2h post perfusión; **T₃**: 24h post perfusión;
T₄: 48h post perfusión
- Cuantificación mediante cromatografía líquida de alta resolución (Dr Bjorksten. Hospital Royal Melbourne, Australia)



• Estabilidad de las soluciones (7 días)

- Estabilidad física (nefelometría) | Con/sin exposición luz
- Estabilidad química (pH)



ESTADISTICA

- **Tamaño muestral:** Cálculo para reducción dolor 25% ($\beta=80\%$) e incidencia de DPP del 60%
 -----**28** pacientes/grupo
- Variables continuas: Kruskal Wallis/ U Mann-Whitney
- Variables cualitativas: Test exacto de Fisher
- SPSS v20; error tipo I=0.05



RESULTADOS

DATOS DEMOGRAFICOS

DATOS DEMOGRAFICOS		Grupo S (N=35)	Grupo Kiv (N=33)	Grupo Kep (N=36)	P-valor
Edad		66,5 (9,9)	62,9(9,8)	63,4(11,9)	0,242
Sexo	Mujeres	11(31,4%)	8(24,2%)	10(27,8%)	0,793
	Hombres	24(68,6%)	25(75,8%)	26(72,2%)	
ASA	II	7(20%)	12(36,4%)	10(27,8%)	0,512
	III	28(80%)	21(63,6%)	26(72,2%)	

- Predominio hombres
- Mayoría ASA III
- Sin diferencias entre grupos

ESCALAS SUBJETIVAS

▶ EVA

	3m	6m
<ul style="list-style-type: none"> • Buen control del dolor agudo en todos grupos <ul style="list-style-type: none"> • Analgesia epidural • Disminución EVA en movimiento en grupos ketamina <ul style="list-style-type: none"> - Importante para la rehabilitación tras cirugía torácica 	1	1,06
	1,38	1,22
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor postoperatorio tras toracotomía ▪ Probablemente el dolor postoperatorio más intenso <ul style="list-style-type: none"> - Gerner. Post-thoracotomy Pain Management Problems. Anesthesiol Clin. 2008 - Perioperative pain management after thoracotomy. Wenk M, Schug SA. Curr Opin Anaesthesiol 2011 ▪ Mejor control con técnica analgésica más agresiva <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgesia epidural: <i>Gold standard</i> Disminución DPP <ul style="list-style-type: none"> - Joshi et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. Anesth Analg 2008 - Rivat et al. Mechanisms of regional anesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization. Curr Opin Anesth 2013. 		1,2
		1,3
		0,91
		1

ESCALAS SUBJETIVAS

▶ INCIDENCIA DPP

EVA \geq 1		3 m	
Grupo S	Reposo	13 (37,1%)	11 (31,4%)
	Tos	17 (48,6%)	11 (31,4%)

- Incidencia máxima a 6 meses del **30%**
 - Considerado dolor con EVA \geq 1
- **No diferencias** significativas entre los grupos
- No diferencias en test dolor neuropático

▪ Dolor crónico postoracotomía

Estudios previos--- 50-60%

- Maguire et al. A questionnaire investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006
- Pluijms et al. Chronic post-thoractomy apain: a retrospective study. Acta Anaesthesiol Scand 2006

Estudios más recientes---30%

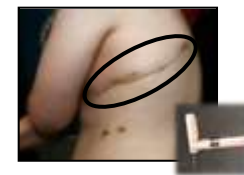
- Wildgaard et al. Consequences of persistent pain after lung cancer surgery: a nationwide questionnaire study. Acta Anaesthesiol Scand. 2011
- Guastella V et al. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. Pain 2011

▪ Eficacia ketamina en disminución DPP

- Chaparro et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults (Review). Cochrane Database 2013

→ Cálculo de N para incidencia más alta

AREA DE HIPERALGESIA



▶ VFM

<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia hiperalgnesia VFM muy baja, sin diferencias • No hiperalgnesia en muslo 							p	p
							VFM6g	VFM10g
	VFM6g	VFM10g	VFM6g	VFM10g	VFM6g	VFM10g		

▪ Evaluación del área de hiperalgnesia secundaria ▪ Relación con DPP

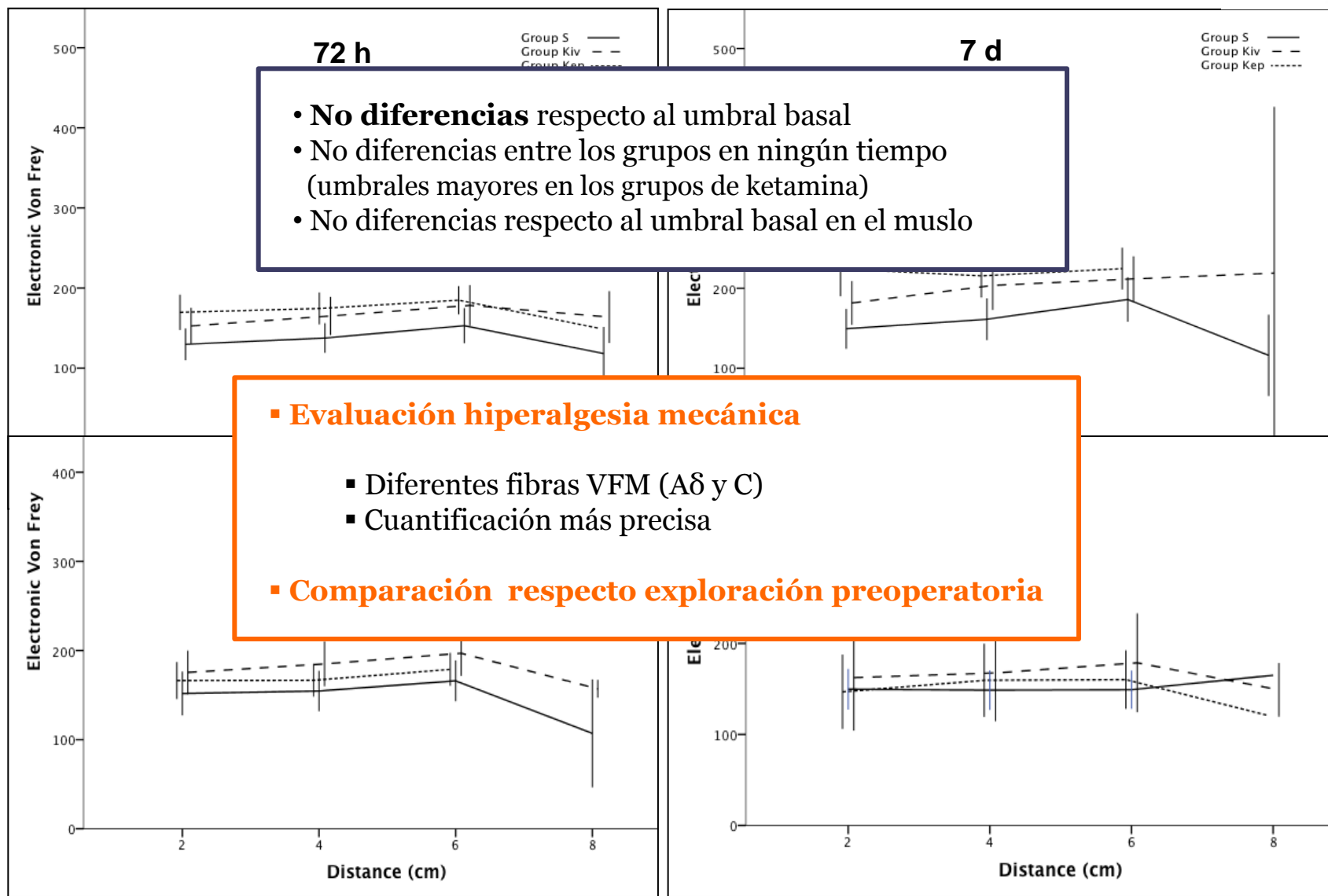


- De Kock et al. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? Pain 2001
- Stubhaug et al. Mapping of punctate hyperalgnesia around surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1997
- Lavand´homme et al. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 2005
- Ryu et al. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. Clin J Pain 2011

▪ Evaluación hiperalgnesia en lugar alejado ▪ Mecanismos supraespinales

0m	area	NA	NA	NA	78,53	NA	58,11 (11.1)		
----	------	----	----	----	-------	----	-----------------	--	--

HIPERALGESIA: von Frey Electrónico



AREA DE HIPERALGESIA

▶ Vibratoria



Tiempo		Tratamiento			Test exacto F
		S	Kiv	Kep	
Basal	No/Si	35/0	33/0	36/0	p= NA
3 d	No/Si	33/2	33/0	35/1	p=0.651
7 d	No/Si	35/0	32/1	34/2	p=0.533
3 m	No/Si	35/0	33/0	35/1	p=1.000
6 m	No/Si	35/0	33/0	36/0	p=NA

AREA VIBRATORIA	Tratamiento		
	S	Kiv	Kep
	Area	Area	Area
Basal	,00(,00)	,00(,00)	,00(,00)
3 d	11,6(56,7)	,00(,00)	4,4(26,2)
7 d	,00(,00)	2(11,5)	2,8(12,4)
3m	,00(,00)	,00(,00)	,4(2,62)
6m	,00(,00)	,00(,00)	,00(,00)

- Incidencia de alodinia vibratoria **muy baja, sin diferencias**
- Alodinia vibratoria relacionada con DPP en algunos casos (Aβ, alodinia dinámica)

- Nikolajsen et al. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. Eur J Pain. 2000

AREA DE ANESTESIA

- Aumenta a lo largo del tiempo
- Sin diferencias excepto en **grupo Kep** 7 días
 - Hallazgo casual
 - Mayor dosis ketamina?



AREA ANESTESIA		Grupo S	Grupo Kiv	Grupo Kep
72h	n	5 (14,3%)	2(6,1%)	1(2,8%)
	area	5,27(17,11)	4,29(21,96)	1,53(9,16)
7 d	n	7(20,0%)	4(12,1%)	1(2,8%)*
	area	6,79(17,86)	3,42(9,82)	1,22(7,33)
3m	n	12(35,3%)	7(21,9%)	6(18,2%)
	area	10,99(20,84)	7,23(16,95)	12,16(32,83)
6m	n	8(40,0%)	3(33,3%)	4(30,8%)
	area	10,11(19,19)	11,99(19,96)	18,94(36,47)

- **Area de anestesia/hipoestesia**
- **Relación con DPP intenso**

-Johansen et al. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. Pain 2012

- Martinez et al. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. Pain 2012

EFECTOS ADVERSOS

EFECTOS ADVERSOS	Grupo S	Grupo Kiv	Grupo Kep
Hemodinámicos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sedación	1 (2,9%)	1 (3%)	1 (2,8%)
Cognitivos	2 (5,7%)	4 (12,1%)	9 (25%)
Visuales	1 (2,9%)	2 (6,1%)	6 (16,7%)
NVPO	2 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,6%)

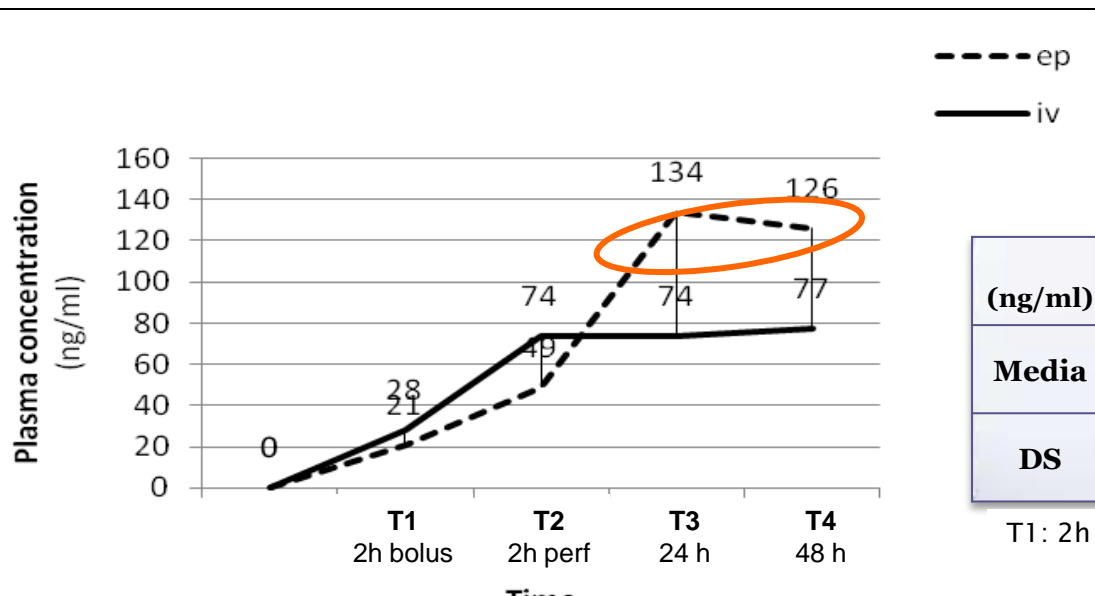
- **No diferencias** estadísticamente significativas entre los grupos
- Incidencia elevada en grupo Kep
- **Leves**

▪ Estudios previos en dolor postoperatorio

- No diferencias en mayoría de estudios
- Leves

- Laskowski et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 2011
 - Bell et al. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). Acta Anaesthesiol Scand 2005

CONCENTRACION PLASMATICA KETAMINA



(ng/ml)	T1 Kiv/Kep	T2 Kiv/Kep	T3 Kiv/Kep	T4 Kiv/Kep
Media	28/21	74/49	74/134	77/126
DS	21/18	44/27	32/55	36/78

T1: 2h del bolus; T2: 2h de la perfusión; T3: 24h; T4: 48h

- **Sin diferencias** estadísticamente significativas entre grupos

- **Kep mayor concentración 24 y 48h:** -Liberación desde espacio epidural

Xie et al. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. Clin J Pain 2003

- **Concentraciones adecuadas (20-200 ng/ml)**

- Wallace et al. Concentration-Effect Relationships for Intravenous Alfentanil and Ketamine Infusions in Human Volunteers: Effects on Acute Thresholds and Capsaicin-Evoked Hyperpathia. J. Clin. Pharmacol 2002

- Suzuki et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. Anesth Analg 2005

ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES

- Solución ropivacaina+fentanilo+ketamina
- Solución de ketamina en bomba elastomérica



- **No cambios físicos** ni en el pH con/sin exposición a la luz en 7 días
- No se estudiaron cambios en las concentraciones

▪ Aspecto poco estudiado en la literatura

-Hamdi et al. Compatibility and stability of binary mixtures of acetaminophen, nefopam, ketoprofen and ketamine in infusion solutions. Eur J Anaesthesiol. 2009

-Sánchez del Aguila et al. Premixed solutions of diamorphine in ropivacaine for epidural anaesthesia: a study on their long-term stability. Br J Anaesth. 2003

▪ **Importancia clínica**

CONCLUSIONES

PUNTOS FUERTES

▪ Diseño adecuado

- Definición DPP: EVA \geq 1, hasta los 6 m
- Dosis altas ketamina (concentración), 48h, vía epidural e intravenosa
- Evaluación cambios con QST

▪ Caracterización de la acción de la ketamina (+analgésia epidural efectiva)

- NO redujo el DPP ni la hiperalgesia a los 6 meses**
- Disminuyó el dolor agudo a la tos**

Ketamina iv

Igual eficacia
Niveles similares

~~Ketamina ep~~

Más efectos secundarios
Posible neurotoxicidad

LIMITACIONES

▪ Tamaño muestral pequeño

Cálculo para incidencia DPP mayor

▪ Posible duración del tratamiento insuficiente?

Descrito proceso inflamatorio 7 días

FUTUROS ESTUDIOS

- **Consideración incidencia menor de dolor agudo y DPP**
- **Valoración preoperatoria DNIC**
- **Selección de pacientes de riesgo**



GRACIAS

A group of hands holding up large red letters spelling 'GRACIAS'. The hands are positioned below the letters, with some holding the top and others the bottom. The background is white.