

Estudio comparativo sobre Coadyuvancia de Ketamina más Morfina versus Morfina en tratamiento de Dolor Oncológico.

*Correspondencia:

lorenasandoyao@ug.edu.ec

Teléfono [593] 099 7075347

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 202

Recibido: 10 Marzo 2020

Aceptado: 21 Noviembre 2020

Publicado: 31 Diciembre 2020

Editor: Dra. Katherine García Matamoros

Membrete bibliográfico:

Sandoya L. Estudio comparativo sobre coadyuvancia de Ketamina más morfina versus morfina en dolor oncológico. Hospital Solca Guayaquil 2014 – 2015. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(3):192-203.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/489>

Copyright Sandoya L, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y

Comparative study on the Coadjuvancy of Ketamine plus Morphine versus Morphine in Cancer Pain.

Lorena Alexandra Sandoya Onofre*¹

1. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, “Dr. Alejo Lascano Bahamonde” Escuela de Graduados, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Introducción: El dolor oncológico frecuentemente incapacita y desanima a los pacientes, adicionalmente produce frustración no solo al paciente sino también al equipo que realiza el cuidado. En un momento dado los opiodes ya no alivian el dolor y se requieren medidas coadyuvantes para tener los mismos resultados. El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia analgésica con morfina + ketamina en relación a morfina sola en pacientes oncológicos que no responden a opiodes.

Métodos: El presente estudio observacional retrospectivo, fue realizado en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” SOLCA-Guayaquil, con datos de enero del 2014 a diciembre del 2015. Se incluyeron todos los registros clínicos de pacientes mayores a 17 años que ingresaron a sala de urgencias o en hospitalización en quienes se realizó un tratamiento paliativo del dolor de tipo oncológico, con una escala de Karnofsky ≥ 40 . El grupo 1 (G1) se conformó con pacientes cuyo tratamiento fue en base solamente con morfina con una respuesta adecuada, el Grupo 2 (G2) fue constituido con pacientes en quienes se usó morfina + Ketamina debido a su falta de respuesta previa solamente al uso de morfina. Se midió la percepción del dolor en la escala visual analógica (EVA), dosis de morfina usada (número de dosis de rescate), dosis de Ketamina usada, efectos secundarios. La muestra fue no probabilística, tipo censo.

Resultados: 81 pacientes ingresaron al estudio, 34/43 mujeres (79%) en G1 y 24/38 (63%) en G2 $P=0.113.58$. En ambos grupos EVA al ingreso 7 a 10 (severo), después de la intervención terapéutica en G1 4 ± 1.25 , en G2 3 ± 1.50 $P=0.78$. Dosis de Morfina en G1 10 ± 12.5 mg, en G2 20 ± 27.5 mg $P=0.406$. Rescate analgésico en G1 29/43 (67%) en G2 19/38 (50%) OR 0.483 (IC95% 0.196-1.188) $P=0.113$. Efectos adversos no fueron diferentes en ambos grupos.

Conclusión: La Ketamina usada como coadyuvante con morfina permite mantener el control el dolor en el grupo de pacientes que habitualmente no responden a Morfina con dolor oncológico, sin aumentar los efectos adversos.

Palabras Claves: Ketamina, Anestesia, Morfina, Dolor en Cáncer, Neoplasias.

DOI: 10.33821/489

Abstract

Introduction: Cancer pain frequently disables and discourages patients, additionally it produces frustration not only for the patient but also for the team that performs the care. At one point, opioids no longer relieve pain and co-adjuvant measures are required to achieve the same results. The objective of this study was to compare the analgesic efficacy with morphine + ketamine in relation to morphine alone in cancer patients who do not respond to opioids.

Methods: The present retrospective observational study was carried out at the National Oncological Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA-Guayaquil, with data from January 2014 to December 2015. All clinical records of patients older than 17 years who were admitted to the emergency room or hospitalized who underwent palliative treatment of pain from Oncological type, with a Karnofsky scale ≥ 40 . Group 1 (G1) was made up of patients whose treatment was based solely on morphine with an adequate response, Group 2 (G2) was made up of patients in whom morphine + was used Ketamine due to lack of response prior to morphine use only. The perception of pain was measured on the visual analog scale (VAS), dose of morphine used (number of rescue doses), dose of Ketamine used, side effects. The sample was non-probabilistic, census type.

Results: 81 patients entered the study, 34/43 women (79%) in G1 and 24/38 (63%) in G2 $P = 0.113.58$. In both groups, VAS at admission 7 to 10 (severe), after the therapeutic intervention in G1 4 ± 1.25 , in G2 3 ± 1.50 $P = 0.78$. Morphine dose in G1 10 ± 12.5 mg, in G2 20 ± 27.5 mg $P = 0.406$. Analgesic rescue in G1 29/43 (67%) in G2 19/38 (50%) OR 0.483 (95% CI 0.196-1.188) $P = 0.113$. Adverse effects were not different in both groups.

Conclusion: Ketamine used as an adjuvant with morphine allows to maintain pain control in the group of patients who usually do not respond to morphine with cancer pain, without increasing adverse effects.

Keywords: Ketamine, Anesthesia, Morphine, Cancer Pain, Neoplasms.

DOI: 10.33821/489

Introducción

El dolor oncológico frecuentemente incapacita y desanima a los pacientes, adicionalmente produce frustración no solo al paciente sino también al equipo que realiza el cuidado [1]. Su incidencia es variable y depende del tipo de cáncer, la extensión tumoral, características histopatológicas, tratamientos recibidos y estado psicológico. La creciente prevalencia de los síndromes de dolor relacionados con el cáncer va acompañada de un crecimiento inigualable de estrategias de tratamiento innovadoras [1], sin embargo el uso de opiodes ha sido el estándar en este tipo de dolor aunque los efectos secundarios aumentan el discomfort por lo que es pertinente la búsqueda de estrategias de disminuir su dosis de carga diaria.

La ketamina es un fármaco con efectos dosis-dependientes con efectos analgésicos a dosis bajas y efectos anestésicos a dosis altas. El descubrimiento del receptor N-Metil D-Aspartato (NMDA) y su relación con las vías del dolor y la plasticidad neuronal renovaron el

interés por la ketamina como agente analgésico, gracias a su acción como antagonista no competitivo sobre el receptor NMDA.

La estimulación nociceptiva produce hiperexcitabilidad por activación de los receptores NMDA y la ketamina a dosis subanestésicas y como antagonista no competitivo del receptor NMDA, actúa modulando la sensibilización a nivel del sistema nervioso central y brindando efectos anti hiperalgésicos. Así, la ketamina tiene un rol importante en el manejo del dolor, reduce las cantidades de opioides requeridas y disminuye los potenciales efectos adversos de los mismos, mejorando la efectividad de estos y la estabilidad respiratoria y hemodinámica del paciente por lo que es necesario obtener un adecuado control del dolor para mejorar la calidad de vida de estos pacientes [2].

La ketamina representa una opción para el dolor neoplásico de pacientes que no responden al tratamiento convencional con opioides, pero este medicamento debe usarse con precaución y el desarrollo de posibles efectos secundarios debe monitorearse cuidadosamente [2]. Se sabe que la ketamina tiene efectos adversos psicomiméticos (incluidos los alucinógenos), urológicos y hepáticos. Las pruebas actuales son insuficientes para evaluar los beneficios y los daños de la ketamina como adyuvante de los opioides para el alivio del dolor por cáncer refractario. La evidencia que existe es baja calidad, lo que significa que no proporciona una indicación confiable del efecto probable, y la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta. El escalado rápido de la dosis de ketamina a dosis altas (500 mg) no parece tener un beneficio clínico y puede estar asociado con eventos adversos graves por lo que se requiere más información que examinen los regímenes clínicos específicos de ketamina de dosis baja en uso actual [3].

En este estudio presentamos una revisión retrospectiva de pacientes que no responden al tratamiento convencional con opiodes en quienes se usó ketamina como la alternativa de rescate y se realiza una comparación con un grupo de pacientes en quienes solamente se uso morfina.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo, analítico de corte retrospectivo.

Escenario

El estudio fue realizado en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA, ubicado en la ciudad de Guayaquil– Ecuador. El período de estudio se estableció entre enero el 1ro de enero del 2014 – al 31 de diciembre del 2015. El período de campo fue retrospectivo para la fecha designada. Los resultados terminaron de recolectarse el 12 de febrero del 2019.

Participantes

Se incluyeron todos los registros clínicos de pacientes mayores a 17 años que ingresaron a sala de urgencias o en hospitalización en quienes se realizó un tratamiento paliativo del dolor de tipo oncológico, con una escala de Karnofsky ≥ 40 . El grupo 1 se conformó con pacientes cuyo tratamiento fue en base solamente con morfina con una respuesta adecuada, el Grupo 2 fue constituido con pacientes en quienes se usó morfina + Ketamina debido a su falta de respuesta previa solamente al uso de morfina. Se excluyeron pacientes con trastornos psicoafectivos que intervinieron en la calificación del EVA, pacientes con trastornos renales o hepático preexistentes.

Variables

Las variables fueron demográficas, percepción del dolor en la escala visual analógica (EVA), dosis de morfina usada (número de dosis de rescate), dosis de Ketamina usada, efectos secundarios.

Fuentes de datos / medición

La fuente fue retrospectiva. Para cada variable se utilizó el registro de historias clínicas como fuente de datos. Los datos de cada paciente fueron compilados y el instrumento utilizado para el efecto fue un formulario llenado por la autora con la información procedente de las historias clínicas.

Control de las fuentes de sesgo.

Se excluyeron pacientes con historias clínicas inconsistentes o cuyos datos estuvieron incompletos.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del Instituto.

Métodos Estadísticos

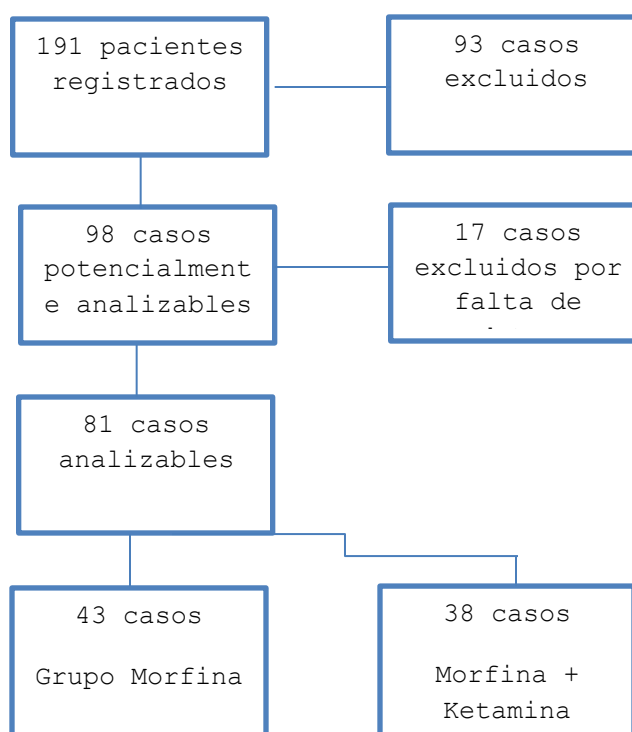
Para la tabulación y el análisis del estudio se utilizó Microsoft EXCEL y SPSS Statistics 22.0. En el primero se realizó la base de datos y en el segundo, el procesamiento estadístico. Para el análisis se utilizaron estadísticos descriptivos: porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión. Para la relación entre variables se utilizó la razón de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y el valor de P, para establecer asociación y significación estadística.

Resultados

Participantes del estudio

El número de ingresos hospitalarios con las características descritas en el período de estudio fue 191 pacientes, se excluyeron 93 casos por no cumplir los criterios de inclusión, 98 casos potencialmente analizables, la muestra final fue constituida por 81 casos (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de los participantes del estudio



Descripción de los participantes

El grupo de pacientes con dolor no controlable con Morfina fue 38/81 casos (46.91%(IC95 45.71-48.12%). En mayor frecuencia y porcentaje observamos de 47 a 62 años y 31 a 46 años en el grupo morfina y morfina + ketamina respectivamente, en ambos grupos hay un menor porcentaje de pacientes mayores de 63 años de edad (**Tabla 1**). De acuerdo a la variable sexo observamos un predominio por el femenino con un 79 % (n34) y 63% (n24) en el grupo morfina y morfina – ketamina respectivamente. Los diagnósticos más frecuentes en el periodo de estudio fueron las neoplasias de mama y cérvix uterino seguido por los tumores de tubo digestivo y hematológicos (**Tabla 2**).

Tabla 1. Edad y sexo en los grupos participantes

	Grupo 1 Respuesta a Morfina N=43 (%)	Grupo 2 No respuesta a Morfina sola+Ketamina N=38 (%)	P
Rango de Edad			
Rango de Edad			
15 a 30 años	8 (19%)	5 (13%)	0.2136
31 a 46 años	13 (30%)	20 (53%)	
47 a 62 años	15 (35%)	10 (26%)	
63 a 78 años	7 (16%)	3 (8%)	
Sexo			
Mujer	34 (79%)	24 (63%)	0.113
Hombre	9 (21%)	14 (37%)	

Tabla 2. Diagnóstico de tumor primario y Tipo de dolor

Etiología	Grupo Morfina n=43	Grupo Morfina + Ketamina n=38
<i>Etiología</i>		
TM Ginecológicos y mama	18 (42%)	13 (34%)
TM tubo digestivo	9 (21%)	5 (13%)
Neoplasias Hematológicas	5 (12%)	7 (13%)
TM de tejido conectivo, piel y partes blandas	4 (9%)	1 (3%)
TM cabeza y cuello	3 (7%)	3 (8%)
Primario Desconocido	2 (5%)	3 (8%)
TM Sistema Nervioso	1 (2%)	2 (5%)
TM de bronquios y pulmón	1 (2%)	0 (0%)
TM de hueso	0 (0%)	4 (11%)
<i>Tipo de Dolor</i>		
Somático	12 (28%)	11 (29%)
Visceral	13 (30%)	4 (11%)
Neuropático	2 (5%)	4 (11%)
Mixto	16 (37%)	19 (50%)

TM: Tumor maligno

En la tabla 2 se ha agrupado el dolor de acuerdo al tipo, siendo más prevalente el dolor somático y visceral.

Resultados Principales

La escala de Eva para el grupo de pacientes previo al tratamiento fue igual en ambos grupos. Hubo un descenso del dolor Delta en el grupo Morfina de 4 puntos, y en el grupo de Morfina+Ketamina fue de 5 puntos (**Tabla 3 y Figura 1**). Podemos observar que en el grupo morfina recibieron rescates analgésicos sin diferencia estadística que el grupo que usó morfina + Ketamina, estadísticamente no obtuvieron un menor consumo de opioides (**Tabla 4**).

Tabla 3. Escala de Valoración analógica del dolor en los grupos.

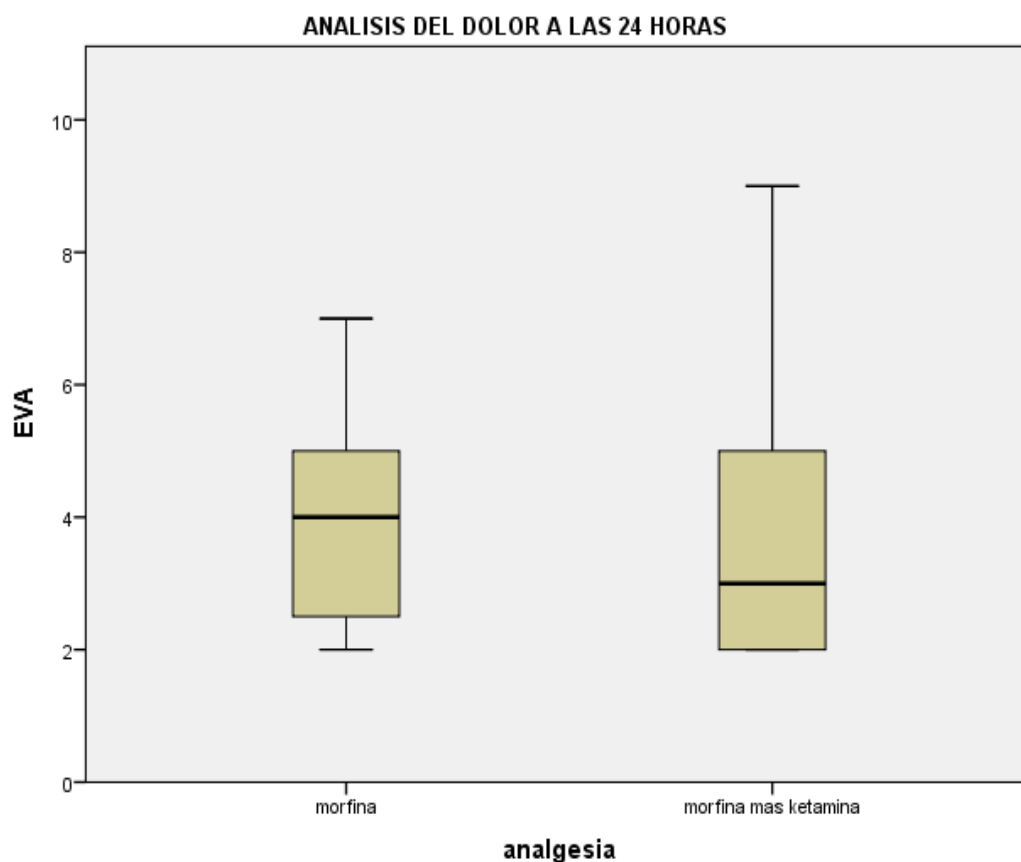
	Grupo Morfina n=43	Grupo Morfina + Ketamina n=38	P
EVA pre tratamiento	8 ± 1.50	8 ± 1.25	0.90
EVA post tratamiento (24 horas)	4 ± 1.25	3 ± 1.50	0.78
Delta	4	5	
Dosis de Morfina (mg)	10 ± 12.5	20 ± 27.5	0.406

Tabla 4. Odds Ratio de variable rescate analgésico

	Grupo Morfina n=43	Grupo Morfina + Ketamina n=38	P	OR	IC 95%
Rescate*	29 (67%)	19 (50%)	0.113	0.4828	0.1961 -1.1882
Sin rescate	14 (33%)	19 (50%)			

*Rescate analgésico

Figura1. Gráfico de Tukey de las variables principales



Las dosis extras de morfina “de rescate” en los pacientes de ambos grupos, comparando por tendencia central sus diferencias, en el grupo morfina + ketamina no hay diferencias en el uso de rescates, el grupo morfina requirió un mayor número de rescates, a pesar de estos

resultados observamos que la mediana de rescates en el grupo morfina es de 10 mg, con un mínimo 5 mg y máximo de 30 mg, consideramos para este grupo bajas dosis de uso de morfina a diferencia de altas dosis analgésicas que necesitaron el grupo morfina ketamina con una mediana de 20, un mínimo 5mg y un máximo 60 mg. Se obtuvo por prueba de u de Mann-Whitney un p valor de 0.094, no siendo esta esta relación estadísticamente significativa. El grupo morfina + ketamina no hubo un efecto ahorrador de opioides, esto se debe a que los pacientes requirieron altas titulaciones analgésicas para su dolor oncológico y se usó mayor dosis del medicamento en los rescates, este grupo corresponden a pacientes con cáncer avanzados con bajo estado general.

Efectos adversos

En el grupo de morfina 3/42 casos 7.14% (IC95% 5.94-8.34%) presentaron efectos menores como náusea y somnolencia mientras que el grupo Morfina+ Ketamina fueron 4/38 casos 10.53% (IC95% 8.94-12.1%) con efectos adversos menores $\chi^2= 0.156$, $P=0.693$. No existió diferencias estadísticas entre los dos grupos.

Discusión

El grupo 1 se conformó con pacientes cuyo tratamiento fue en base solamente con morfina con una respuesta adecuada para su manejo del dolor oncológico, el Grupo 2 fue constituido con pacientes en quienes se usó morfina + Ketamina debido a su falta de respuesta previa solamente al uso de morfina. Los hallazgos principales de la presente investigación determinan que el dolor en el grupo de pacientes en los cuales previamente era imposible su manejo solamente con morfina tuvieron resultados iguales en el control paliativo del dolor, la escala de EVA pudo ser disminuida en igual intensidad que si solamente se usara Morfina para el tratamiento del dolor. En el Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, el departamento de clínica de dolor y cuidados paliativos tiene como protocolo la utilización de ketamina en pacientes con dolor moderado a severo, refractarios al tratamiento con morfina u otros opioides, en dosis de 25 a 50 mg/día, que se adicionan a la infusión intravenosa de morfina, en general los pacientes son ingresados para titulación analgésica en un período mínimo de 24 horas.

En el presente estudio muchos de los pacientes oncológicos con historia de dolor crónico y alta complejidad paliativa, sobre todo en el grupo morfina – ketamina, el dolor disminuyó más de 5 puntos en la valoración de EVA al final del tratamiento. Como lo demuestran otros estudios como el realizado por Chaudhar et al, la ketamina al igual que en nuestra investigación se indicó como un adyuvante analgésico o en el caso de la analgesia opioide ineficaz con buenos resultados. Bell et al. en una segunda revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, evaluaron la administración de ketamina en dolor crónico oncológico. Los autores llegaron a la conclusión de que la ketamina aumenta la eficacia de la morfina en el tratamiento del dolor oncológico y la reducción de la dependencia de la morfina [2].

En el 2012, Salas et al, [4] concluyeron que su estudio no confirmó la eficacia de la combinación de ketamina-morfina en el dolor del cáncer refractario y el consumo diario de

morfina no disminuyó durante el curso de 48 horas del tratamiento analgésico, en comparación a nuestra investigación como lo describimos en los párrafos anteriores, si obtuvimos un mejor alivio del dolor, sin embargo al igual que el estudio realizado por Salas et al, no hubo un menor consumo de morfina, las dosis extras de morfina o “rescates” la mediana en el grupo morfina fue de 10 mg, con un mínimo 5 mg y máximo de 30 mg, y en el grupo morfina - ketamina una mediana de 20 mg, un mínimo 5mg y un máximo 60 mg.

Con estos resultados podemos concluir que la ketamina como adyuvante de la morfina no tuvo el efecto ahorrador de opioides esperado probablemente porque los pacientes sufren de dolor que no responde a la morfina y que ya están avanzados en el curso de su síndrome de dolor. En este contexto, un período de recopilación de datos más largo como los registros de los controles médicos subsecuentes, debe ser utilizado para poner de relieve este fenómeno que describe la literatura.

La naturaleza exacta del dolor del cáncer es muy diversa y al analizar las evoluciones clínicas pudimos observar que el dolor mixto, (neuropático – nociceptivo) fue registrado con mayor frecuencia en ambos grupos de estudio, grupo morfina 37% (n16), grupo morfina – ketamina 50% (n19), sobre todo en pacientes con cáncer de mama y útero en estadios avanzados de la enfermedad, comparamos un estudio de Rivera D. que expone en un artículo de la Revista Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana, que la ketamina ha sido empleada con buenos resultados en dolor crónico, incluyendo el dolor por cáncer, principalmente el neuropático, el isquémico y las fibromialgias en dosis de 0.5 a 1 mg/kg de peso [5].

En general, no se registraron efectos adversos graves, sin embargo, los pacientes que recibieron morfina informaron menos náuseas 2% (n1) y somnolencia 5%(n2), versus los pacientes que recibieron morfina – ketamina, náuseas 5%(n2), somnolencia 11%(n4). Al contrario de lo que expone Chaparro L, en un artículo de revisión de la literatura sobre analgésicos coadyuvantes en dolor por cáncer, los coadyuvantes del dolor como la ketamina son medicamentos que disminuyen los efectos adversos relacionados con el uso de opioides. Pero también hay que considerar que estos efectos secundarios registrados en el presente estudio pudieron estar relacionados al mal estado general de los pacientes que en su mayoría estuvieron en el grupo que recibió Ketamina.

Conclusiones

La Ketamina usada como adyuvante con morfina permite mantener el control el dolor en el grupo de pacientes que habitualmente no responden a Morfina con dolor oncológico, sin aumentar los efectos adversos.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Instituto Oncológico Nacional “Dr Juan Tanca Marengo”, lugar en donde se realizó el presente estudio.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Información adicional

Abreviaturas

EVA: Escala de Valoración Analógica del Dolor

IC95: Intervalo de Confianza del 95%.

NMDA: N-Metil D-Aspartato (NMDA)

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

No declarados

Contribuciones de los autores

LASO: idea de investigación revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo. El autor leyó aprobó la versión final del manuscrito.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

El protocolo de la presente investigación fue aprobada por el Comité de Docencia del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca-Guayaquil.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudio de bases de datos.

Información de los autores

Lorena Alexandra Sandoya Onofre: Médica por la Universidad de Guayaquil (2006), Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Guayaquil (2016).

Correo: Lorenasandoyao@ug.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0001-7048-9954>

Referencias

1. Candido KD, Kasper TM, Knezevic NN. New Cancer Pain Treatment Options. Curr Pain Headache Rep. 2017 Feb;21(2):12. DOI: 10.1007/s11916-017-0613-0. PMID: [28265859](#).
2. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, Achimas-Cadariu P. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. Clujul Med. 2015;88(4):457-61. DOI: 10.15386/cjmed-500. Epub 2015 Nov 15. PMID: [26733743](#); PMCID: PMC4689236.
3. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 28;6(6):CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub3. PMID: [28657160](#); PMCID: PMC6481583.
4. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, Hermet R, Castany C, Ravallec F, Loundou A, Auquier P, Duffaud F, Baumstarck K. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. J Palliat Med. 2012 Mar;15(3):287-93. DOI: 10.1089/jpm.2011.0353. Epub 2012 Feb 15. PMID: [22335487](#).
5. Rivera Tocancipá D, Susunaga P, Pérez M. Ketamina: Estado del Arte. Revista Facultad de Salud 2013; 83-93. SU: [journalusco/134/236](#)