



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
Facultad De Medicina

HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA

“Eficacia y seguridad de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el hospital regional ISSSTE Puebla.”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA.



PRESENTA:
Dr. Oliver Aguilar Salgado.

DIRECTOR:
Dr. José Luis Gálvez Romero.

ASESOR:
Dra. Argelia Téllez Ramírez.
Dra. María Cristina Franco y Villegas.

H. Puebla de Z. Enero 2022.

Dr. José Deveaux Homs

Director Hospital Regional ISSSTE
Puebla

Dr. Carlos Efrén Ruíz Cancino

Subdirector Hospital Regional
ISSSTE Puebla

**Mtro. Mario Alberto Sorcia
Aguilar**

Coordinador de enseñanza e
investigación

MCMI. José Luis Gálvez Romero

Director de tesis

Dra. Argelia Téllez Ramírez

Asesor experto

**Dra. María Cristina Franco y
Villegas.**

Asesor experto

Dr. Oliver Aguilar Salgado

Tesista

Agradecimientos.

A mis viejos, Dr. Agustín Aguilar y Dra. Avelina Salgado por siempre brindarme su gran amor y apoyo incondicional, y ser ejemplo de que con esfuerzo y sencillez se pueden lograr las metas de la mejor manera.

A mis profesores Dra. Argelia Téllez, Dra. Elba Zarate y Rubén Hernández, quienes me brindaron sus conocimientos, consejos y apoyo en este periodo de tiempo, haciendo que la anestesiología sea una especialidad apasionante. Les estaré agradecido por siempre.

A la Dra. María C. Franco, por sus conocimientos, ser mi guía y ejemplo de disciplina.

A la Dra. Elizabeth González, por creer en mí desde un inicio y darme ánimos en tiempos inciertos. Siempre la recordaré con gran estimo.

A mis hijos, por su noble amistad y lealtad, y por hacer de mi vida un mundo mejor. Siempre dejen que su conciencia sea su mejor guía.

Los amo.

ÍNDICE

1 RESUMEN.....	1
2 INTRODUCCIÓN.....	2
3 ANTECEDENTES.....	3
4 JUSTIFICACIÓN.....	13
5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
6 HIPÓTESIS.....	15
7 OBJETIVOS.....	16
8 MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
9 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
10 RECURSOS.....	22
11 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
12 CONFLICTO DE INTERESES.....	22
13 RESULTADOS.....	23
14 DISCUSIÓN.....	28
15 PERSPECTIVAS.....	30
16 CONCLUSIÓN.....	31
17 ANEXOS.....	32
18 LISTA DE REFERENCIAS.....	36

1 RESUMEN.

Introducción: el dolor crónico neuropático posterior a una amputación es una molestia que continúa más allá del tiempo habitual de curación. Es responsable de más del 15% de las visitas de los pacientes a la consulta externa y está asociado con alteraciones significativas en la calidad de vida y en el bienestar emocional.

Objetivo general: determinar la eficacia y seguridad de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores a través del cuestionario painDETECT y ENA.

Metodología: ensayo clínico con grupo piloto, se estudiaron 20 pacientes con amputación de miembro inferior, se distribuyeron al azar y doble ciego en 2 grupos: grupo control (bajo analgesia convencional más anestesia neuroaxial) y grupo experimental (infusión de ketamina más anestesia neuroaxial).

Resultados: La intensidad de dolor evaluado a los 3 meses para el grupo control fue 3.5 ± 0.9 ; en el grupo experimental fue 1.9 ± 0.7 ($p=0.001$). La probabilidad para desarrollar dolor neuropático evaluado a los 3 meses para el grupo control fue 18.8 ± 3.7 ; en el grupo experimental fue 11.2 ± 2.6 ($p=0.001$). Ningún paciente presentó efectos adversos asociados al empleo de ketamina.

Discusión: otros autores (Tejeda et al.) coinciden con nuestros hallazgos, la infusión de ketamina en el perioperatorio disminuye la intensidad del dolor y la probabilidad de desarrollar dolor neuropático en pacientes amputados de miembros inferiores.

Conclusiones: El uso de la analgesia multimodal es seguro y eficaz para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores. La analgesia multimodal es eficaz para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores.

Palabras clave: Amputación, dolor miembro fantasma, dolor neuropático, ketamina.

2 INTRODUCCIÓN.

El dolor crónico es una molestia que continúa más allá del tiempo habitual de curación y se clasifica como crónica cuando persiste durante más de tres meses. Es un problema multifactorial que afecta aproximadamente al 20% de la población mundial. El dolor crónico es responsable de más del 15% de las visitas de los pacientes y está asociado con alteraciones significativas en la calidad de vida y el bienestar emocional (Treede *et al.*, 2015). Existen muchos tipos de dolor crónico y se incluye dolor neuropático, musculoesquelético, canceroso, posquirúrgico o postraumático y visceral. (Treede *et al.*, 2019)

A pesar de ser una afección común, el tratamiento del dolor crónico ha sido un desafío. Las intervenciones farmacológicas, de procedimiento y conductuales varían según el tipo de dolor crónico, pero muchos pacientes no logran experimentar una reducción significativa del dolor. (Israel *et al.*, 2021).

El dolor neuropático es una condición debilitante asociada con una enfermedad subyacente difícil de tratar (o idiopática) que ha un impacto importante en el bienestar del paciente y puede tener graves consecuencias tanto socioeconómicas como en la calidad de vida para los individuos afectados y su familia. (Collins *et al.*, 2018).

3 ANTECEDENTES.

Antecedentes generales.

Amputación y Dolor Neuropático.

La amputación de miembros inferiores representa el 94,8% de todas las amputaciones. (Ahuja *et al.*, 2018). Inducen cambios tanto en el sistema nervioso periférico y central. La mayoría de los pacientes amputados, pueden manifestar sensación de la extremidad faltante, así como también episodios intensos de dolor, denominándose dolor del miembro fantasma (DMF) y es considerado un dolor crónico. (Collins *et al.*, 2018). Aparece en más de la mitad de todos los amputados y generalmente se caracteriza como dolor neuropático (Israel, *et al.*, 2021). Dolor del miembro fantasma, es un dolor que persiste después de la cicatrización completa del tejido. (Ahuja *et al.*, 2018).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor neuropático (DN) como "*Dolor resultante de una lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico*". (Freyenhagen *et al.*, 2006). La IASP establece además que DN es una descripción más que un diagnóstico que requiere una lesión detectable o una enfermedad de acuerdo con criterios neurológicos reconocidos. (Ahuja *et al.*, 2018).

Los fenómenos fantasma probablemente existen desde la antigüedad, si bien han existido descripciones médicas, históricamente, a Silas Weir Mitchell se le atribuye haber acuñado el término "miembro fantasma" en pacientes amputados y abordó los miembros fantasmas fisiológica, experimental y terapéuticamente. (Nikolajsen, 2012)

La amputación va seguida de fenómenos fantasmas en prácticamente todos los amputados. La mayoría de los amputados sienten que la extremidad faltante todavía está presente y algunos incluso tienen sensaciones vívidas de forma, longitud, postura y movimiento. (Nikolajsen, 2012)

El 60-80% de todos los amputados también tienen sensaciones dolorosas localizadas en la extremidad faltante (DMF) (Hall & Eldabe, 2018). La intensidad y frecuencia de las sensaciones fantasmas dolorosas y no dolorosas generalmente disminuyen con el tiempo, pero en el 5-10% de los pacientes persiste el dolor fantasma severo. (Nikolajsen, 2012)

La incidencia se estima en 50/ 100.000 habitantes y se estima que aumente en un 50% durante los próximos 15 años. Los factores de riesgo incluyen sexo femenino, depresión. (Hall & Eldabe, 2018), dolor que ocurre antes de la cirugía, amputaciones de miembros superiores y amputaciones bilaterales de miembros. (Ahuja *et al.*, 2018). El DMF presenta un deterioro considerable de la calidad de vida. Una mejor comprensión de su fisiopatología y etiología podría conducir a nuevos protocolos para aliviar el sufrimiento que causa. (Collins *et al.*, 2018).

Fisiopatología.

Si bien los mecanismos subyacentes al dolor neuropático siguen sin estar claros a pesar de la extensa investigación en el área, (Collins *et al.*, 2018). los estudios de laboratorio de la lesión nerviosa han identificado varios mecanismos que contribuyen al dolor persistente, incluida la sensibilización y reorganización de los nociceptores periféricos y neuronas aferentes primarias asociadas, nuevo crecimiento de neuromas en fibras sensibles al dolor y sensibilización de la médula espinal y las células nerviosas en el tronco encefálico y cerebro, provocando cambios en las vías de procesamiento somatosensorial. (Chaparro *et al.*, 2013).

El mecanismo consiste en la activación de los nociceptores periféricos, el glutamato se libera en los cuernos dorsales de la médula espinal y se une al glutamato postsináptico ionotrópico AMPA y receptores de subtipo de kainato que generan corrientes postsinápticas excitatorias.

La suma de múltiples corrientes postsinápticas excitatorias subumbrales en la neurona postsináptica induce la activación del potencial de acción y la transmisión del mensaje de dolor a las neuronas proyectoras nociceptivas de segundo orden. Sin embargo, las respuestas al dolor aumentan tras la estimulación repetitiva de aferentes nociceptivos, lo que conduce al conocido fenómeno de "liquidación", un aumento progresivo de la respuesta nociceptiva a cada estímulo sucesivo. (Natoli, 2021).

Cuadro clínico.

El fenómeno posterior a la amputación puede constar de tres elementos (Hall & Eldabe, 2018):

- Dolor de Miembro Fantasma: sensaciones dolorosas referidas al miembro ausente
- Sensación de miembro fantasma: cualquier sensación en el miembro ausente, excepto dolor;
- Dolor de muñón: dolor localizado en el muñón.



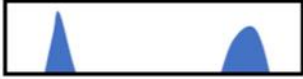

Los síntomas positivos somatosensoriales que pueden describirse como característicos de un componente de dolor neuropático son hipoestesia y alodinia. (Freynhagen *et al.*, 2006). Clínicamente, las manifestaciones de sensibilización central son hiperalgesia (un aumento de la respuesta al dolor a estímulos nocivos leves) y alodinia (dolor anormal causado por estímulos normalmente inocuos) y reducción de la respuesta a los opioides o hiperalgesia inducida por ellos, tanto en el dolor neuropático como en el inflamatorio. (Natoli, 2021).

El paciente describe el dolor como ardor, calambres, pulsaciones, aplastamiento, punzadas, torsiones, de tipo continuo o intermitente, y una sensación de que la extremidad está colocada en una posición anormal (Ahuja *et al.*, 2018). Un examen sensorial cuidadoso del muñón amputado puede revelar áreas con anomalías sensoriales como hipoestesia, hiperalgesia o alodinia. (Nikolajsen, 2012).

¿Cómo evaluar el dolor neuropático?

El cuestionario painDETECT, es una herramienta de detección confiable, simple y validada para predecir la probabilidad de un componente de dolor neuropático en los trastornos de dolor crónico. Tiene una sensibilidad y especificidad ligeramente superior en comparación con otros cuestionarios de valoración para el dolor neuropático. Es una herramienta que funciona para valoración de patrones de dolor. (Freyhagen *et al.*, 2006). Tiene una precisión diagnóstica de sensibilidad 85%, especificidad 80% en comparación con el estándar de referencia de la opinión de 2 médicos expertos independientes en el dolor. (Morsø *et al.*, 2011). Ver Figura 1.

Figura 1.

Cuestionario painDETECT (Freynhagen, R., et al. 2006).		
ITEM		SCORE
Graduación del dolor *		
¿Sufre usted de una sensación de ardor (p. Ej., escozor, pinchazos) en las zonas marcadas?		0-5
¿Tiene una sensación de hormigueo o picazón en el área del dolor (como hormigas que se arrastran u hormigueo eléctrico)?		0-5
¿Es doloroso tocar ligeramente (ropa, una manta) en esta zona?		0-5
¿Tiene ataques repentinos de dolor en el área de su dolor, como descargas eléctricas?		0-5
¿El frío o el calor (agua del baño) en esta zona a veces duele?		0-5
¿Sufre de sensación de entumecimiento en las zonas que marcó?		0-5
Hace una ligera presión en esta área, p. Ej. con un dedo, ¿desencadena dolor?		0-5
Patrón del curso de dolor		
Por favor seleccione la imagen que mejor describa el curso de su dolor:		
Dolor constante con ligeras fluctuaciones.		0
Dolor constante con ataques de dolor.		- 1
Ataques de dolor sin dolor entre ellos		+ 1
Ataques de dolor con dolor entre ellos.		+ 1
Dolor irradiado		
¿Su dolor se irradia a otras regiones de su cuerpo? Sí / No		-2/0
<p>* Para cada pregunta: nunca, 0; muy ligero, 1; ligero, 2; moderado, 3; intenso, 4; muy intenso, 5</p> <p>La puntuación PD-Q se calcula sumando las entradas en la columna de la derecha del cuestionario (puntuación máxima posible = 38, mínima = -1; solo son posibles valores integrales). Para fines de detección, se ha encontrado que los siguientes puntos de corte son los más apropiados: puntuación ≤ 12, es poco probable que exista un componente neuropático (<15%); puntuación ≥ 19, es probable que exista un componente neuropático (> 90%). Entre estos, el resultado es incierto, es decir, puede estar presente un componente de dolor neuropático.</p>		

Antecedentes específicos.

Ketamina y Analgesia Multimodal en dolor neuropático.

Las indicaciones de cualquier terapia, incluida la forma de seleccionar adecuadamente a los pacientes, son fundamentales para garantizar que proporcione el máximo beneficio con un riesgo mínimo para el mayor número de pacientes. Tratamiento del DN es difícil de manejar con un tratamiento limitado en el 30-60% de los pacientes. La mayoría de los tratamientos, si no todos, tienen como objetivo la reducción de los síntomas (Ahuja *et al.*, 2018).

Los procedimientos quirúrgicos, que se predisponen como causa de dolor crónico son aquellos con alto riesgo de lesión nerviosa, dentro de los que se incluyen: amputación de extremidades (30% a 50%), cirugía de cáncer de mama (20% a 30%), toracotomía (30% a 40%) y cirugía de bypass coronario (30% a 50%) (Chaparro *et al.*, 2013).

El manejo inadecuado del dolor después de la cirugía aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias y es uno de los principales factores de riesgo asociados con el dolor posquirúrgico crónico (Brinck *et al.*, 2018), el cual es común y se presenta después de la cirugía en 12% de los pacientes, un año o más después de la cirugía (Peyton *et al.*, 2017). El papel perioperatorio del anestesiólogo y del algólogo es importante en el tratamiento del dolor agudo y en ocasiones, neuropático. (Ahuja *et al.*, 2018).

Muchos de estos pacientes con dolor crónico, pueden desarrollar dolor neuropático y presentar un deterioro considerable de la calidad de vida (Chaparro *et al.*, 2018).

La analgesia preventiva tiene como objetivo reducir el riesgo de que el dolor agudo se convierta en crónico (Brinck *et al.*, 2018).

Ketamina.

El uso de ketamina para el dolor agudo y crónico ha aumentado en los últimos años, debido a una multitud de factores, incluida alternativas no opioides y mejorar los resultados analgésicos a largo plazo. (Bhatia *et al.*, 2021).

Utilizado como anestésico general desde 1962. La ketamina fue aprobada por la FDA en 1972 (Israel *et al.*, 2021). Usado en concentraciones subanestésicas (una dosis inferior a la necesaria para producir la anestesia) para analgesia (dolor posoperatorio agudo refractario a los analgésicos), manejo del dolor crónico (Peyton *et al.*, 2017) y pacientes con dependencia de opioides (Israel *et al.*, 2021).

Ha sido útil en el tratamiento del dolor neuropático. (Brinck *et al.*, 2018), el síndrome de dolor regional complejo y el dolor del miembro fantasma (Israel *et al.*, 2021).

En el caso de la ketamina subanestésica en el contexto del dolor agudo, los pacientes que más se benefician son (Schwenk *et al.*, 2018):

- Cirugía en la que el dolor postoperatorio esperado será severo (abdominal superior y torácica)
- Mayor beneficio en la disminución de los requerimientos de opioides (abdomen inferior, intraabdominal y ortopédicos (miembros y columna)).
- Tolerantes a opioides o dependientes de opioides y se presentan para cirugía
- Aquellos con una exacerbación aguda de una condición crónica.

Mecanismo de acción. Su farmacodinámica es compleja. Es antagonista reversible del receptor N-metal-D-aspartato (NMDA) (Schwenk *et al.*, 2018). El receptor de NMDA juega un papel esencial en la inducción y el mantenimiento sensibilización durante el dolor en cada nivel del eje neural.

Las enzimas del citocromo P450 hepático metabolizan la ketamina a norketamina, un metabolito activo (Brinck *et al.*, 2018).

Disminuye el fenómeno de "liquidación" y el antagonismo es más eficaz si el receptor de NMDA ha sido previamente "activado" por la unión del glutamato, un fenómeno conocido como "dependencia del uso". (Bhatia *et al.*, 2021). Se cree que la ketamina puede aumentar la modulación central también para inhibir las vías del dolor crónico (Israel *et al.*, 2021).

Otros mecanismos secundarios incluyen el restablecimiento o la desensibilización de las vías nociceptivas glutamatérgicas espinales y supra espinales, inhibición de la recaptación de compuestos monoaminérgicos (dopamina, serotonina y norepinefrina) y la restauración de la inhibición del dolor descendente. (Ahuja *et al.*, 2018).

Interactúa con múltiples sistemas receptores dentro del sistema nervioso central, aunque su interacción exacta aún no es completa: antagonista en los receptores μ mientras que un agonista en los receptores σ en dosis analgésica (Israel *et al.*, 2021), receptor sigma, receptores D2 de dopamina, receptor muscarínico de acetilcolina (Ahuja *et al.*, 2018).

Dosis. La ketamina tiene un índice terapéutico amplio, pero la dosis de analgésico está limitada por efectos secundarios. (Peyton *et al.*, 2017). El ensayo PODCAST confirmó que un solo bolo de ketamina no tiene valor para el tratamiento del dolor posoperatorio, al contrario de una infusión continua. (Hall & Eldabe, 2018).

- Bolo de 0,25 mg a 0,5 mg / kg por vía intravenosa (IV) (Brinck *et al.*, 2018), con o sin infusión (Rango de 0,1-0,2 mg / kg por hora).
- Límite en <1,2 mg / kg / h. (Schwenk *et al.*, 2018).

Ventajas. Tiene evidencia prometedora de efectividad. (Peyton *et al.*, 2017). Cuando se agrega a un régimen analgésico multimodal en el período perioperatorio, se asocia con una reducción pequeña pero significativa en las puntuaciones de dolor, una disminución moderada en el requerimiento de opioides y una menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios. (Schwenk *et al.*, 2018).

Efectos adversos. Dependiente de la dosis (Brinck *et al.*, 2018): Riesgo de aspiración (sialorrea, náuseas y vómitos), efectos cardiovasculares (en patología cardiovascular grave), psicomiméticos (sueños vívidos, visión borrosa, pesadillas, delirio, disforia y alucinaciones (Israel *et al.*, 2021)), tiene potencial de abuso. (Peyton *et al.*, 2017).

Los efectos adversos de la ketamina se suelen presentar con dosis superiores o iguales a 0.3 mg/kg.

El tratamiento de los efectos adversos se puede lograr con la premedicación con benzodiazepinas y agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos (Clonidina), aunque no está claro si son el mejor tratamiento para los efectos psicomiméticos. (Hall & Eldabe, 2018).

Otros fármacos.

Se ha investigado una amplia variedad de agentes por su posible efecto preventivo para dolor neuropático, dentro de los que se incluyen se enumeran a continuación. (Peyton *et al.*, 2017).

- Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina). El efecto analgésico está relacionado con el ISRS (inhibición selectiva de la captación de serotonina-norepinefrina).
- Anticonvulsivos: Gabapentina. La acción de la gabapentina es compleja y puede inhibir la liberación de neurotransmisores excitadores y reducir la

disponibilidad de glutamato en los receptores NMDA y no NMDA. (Hall & Eldabe, 2018).

- Opioides. Los opioides son los fármacos más eficaces para el tratamiento del dolor posoperatorio agudo con la hipótesis de que también pueden reducir la reorganización cortical. (Brinck *et al.*, 2018). Entre sus eventos adversos encontramos: sedación, mareos, náuseas, vómitos y estreñimiento, así como al desarrollo de tolerancia y adicción y dependencia (Collins *et al.*, 2018). Varios ensayos recientes han asociado el uso de opioides con la hiperalgesia (Brinck *et al.*, 2018).
- Paracetamol y Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Usados con frecuencia, limitado el uso por los eventos adversos. (Hall & Eldabe, 2018). La función del paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos es útil en el alivio del dolor posoperatorio, pero no es específica para la prevención del dolor neuropático. (Ahuja *et al.*, 2018).
- Bloqueos neuroaxiales. Son elegibles, con la desventaja de no ser aplicables a todos los pacientes. (Brick *et al.*, 2018).

4 JUSTIFICACIÓN.

Se ha afirmado que el dolor neuropático está infradiagnosticado en situaciones agudas posoperatorias y postraumáticas. Actualmente no existe una herramienta de diagnóstico estándar de oro para valorar el dolor neuropático, el test painDETECT representa un intento de obtener una mayor precisión en la descripción y el diagnóstico del dolor neuropático. La vigilancia clínica, con respecto a la anamnesis y el examen sensorial, sigue siendo el factor clave en el diagnóstico del dolor neuropático en el contexto agudo.

El riesgo de dolor continuo es comparable al informado después de procedimientos con alto riesgo de lesión nerviosa, como es el caso de las amputaciones de extremidades. Factores como la lesión nerviosa en el momento de la cirugía, la gravedad del dolor agudo o ambos pueden inducir cambios en el sistema nervioso central y contribuir al riesgo de desarrollar dolor posoperatorio crónico.

Nuestro estudio evaluó la importancia de la gravedad del dolor agudo y la aparición tardía del dolor neuropático hasta el alta hospitalaria, así como el impacto que tenga el uso de analgesia multimodal. El diagnóstico precoz del dolor neuropático agudo es un componente importante para prevención del dolor en miembro fantasma.

Nuestro estudio tuvo la finalidad de tener un mejor control del dolor en el periodo perioperatorio, alivio del sufrimiento del paciente relacionado a dolor; movilización temprana del paciente con disminución de complicaciones derivadas de la misma, menor consumo de insumos hospitalarios y los costos de hospitalización; incremento de la satisfacción de paciente y su calidad de vida.

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El manejo inadecuado del dolor agudo postoperatorio puede condicionar dolor crónico, un factor de riesgo importante es el tipo de cirugía, en aquellos en los que se produce lesión de estructuras nerviosas se presenta una alta incidencia de dolor neuropático. Si bien es cierto, que resulta muy variable la aparición de dolor crónico tras una amputación, su incidencia suele ser alta.

Un tratamiento óptimo en el dolor post amputación es el manejo preventivo con analgesia multimodal.

De acuerdo a lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

**¿PUEDE LA ANALGESIA MULTIMODAL PREVENIR EL DOLOR
NEUROPÁTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A AMPUTACIÓN DE
EXTREMIDADES INFERIORES EN EL HOSPITAL REGIONAL ISSSTE
PUEBLA?**

6 HIPÓTESIS.

- Hipótesis general: La analgesia multimodal podría ser eficaz para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el Hospital regional ISSSTE Puebla.
- Hipótesis nula: La analgesia multimodal no es eficaz para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el Hospital regional ISSSTE Puebla.
- Hipótesis alterna: La analgesia multimodal es eficaz para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el Hospital regional ISSSTE Puebla.

7 OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Determinar la eficacia de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores a través del cuestionario painDETECT y ENA.

Objetivos específicos-particulares:

- Determinar la eficacia y seguridad de la anestesia regional más la perfusión de ketamina para la prevención de dolor neuropático en UCPA, a las 24 h, 48 h y 3 meses a través del cuestionario painDETECT y ENA.
- Determinar la eficacia de la analgesia multimodal en el control del dolor agudo post operatorio en pacientes sometidos a amputación en UCPA, las 24 h, 48 h y 3 meses a través del cuestionario painDETECT y ENA.
- Determinar la eficacia de la analgesia multimodal en el control del dolor de muñón en pacientes sometidos a amputación en UCPA, las 24 h, 48 h y 3 meses a través del cuestionario painDETECT y ENA.
- Determinar la eficacia de la analgesia multimodal en el control del dolor del miembro fantasma en pacientes sometidos a amputación en UCPA, las 24 h, 48 h y 3 meses a través del cuestionario painDETECT y ENA.

8 MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 Diseño y tipo de estudio.

- Objetivo: Quasi experimental.
- Maniobra: observacional.
- Temporalidad: longitudinal.
- Recolección de datos: prospectivo.
- Conformación de grupos: homodémico.

8.2 Definición de la población.

- Pacientes derechohabientes del Hospital regional ISSSTE Puebla sometidos a amputación de extremidades inferiores, durante el periodo comprendido de 01 julio 2020 a 30 junio 2021.

8.3 Esquema de selección.

8.3.1 Definición del grupo control (GRUPO I).

- Se refiere al grupo al cual se le aplicó anestesia regional más analgesia convencional para el control del dolor. Posteriormente se aplicó el cuestionario painDETECT y ENA para la evaluación del dolor en UCPA, a las 24 h, 48 h y 3 meses.

8.3.2 Definición del grupo a intervenir (GRUPO II).

- Se refiere al grupo al cual se le aplicó anestesia regional más la perfusión de ketamina (perfusión 0.2 mcg/kg/hr (3 h)) para la prevención de dolor neuropático. Posteriormente se aplicó el cuestionario painDETECT y ENA para la evaluación del dolor en UCPA, a las 24 h, 48 h y 3 meses.

8.3.3 Criterios.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes derechohabientes.
- Pacientes que acepten y firmen carta de consentimiento informado.
- Pacientes ASA II y III.
- Pacientes a los que se realice su procedimiento quirúrgico (amputación de miembro pélvico) con anestesia neuroxial.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alergia conocida a anestésicos locales.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con alergia conocida a ketamina.
- Pacientes con antecedente de efecto secundario a anestésicos locales/ketamina.
- Pacientes con alteración del estado mental.
- Pacientes con contraindicaciones absolutas para el empleo de Ketamina.

Criterios de eliminación

- Pacientes que desarrollen efectos adversos graves (incluyendo alergia) con el empleo de Ketamina.
- Pacientes con cambio de técnica anestésica (anestesia general).
- Pacientes que fallezcan en algún momento del estudio.
- Pacientes que revoquen su consentimiento.
- Pacientes a los cuales se les pierda su seguimiento.
- Pacientes que se les termine su derechohabiencia.

8.3.4 Tipo de muestreo.

- Aleatorio simple.

8.3.4.1 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

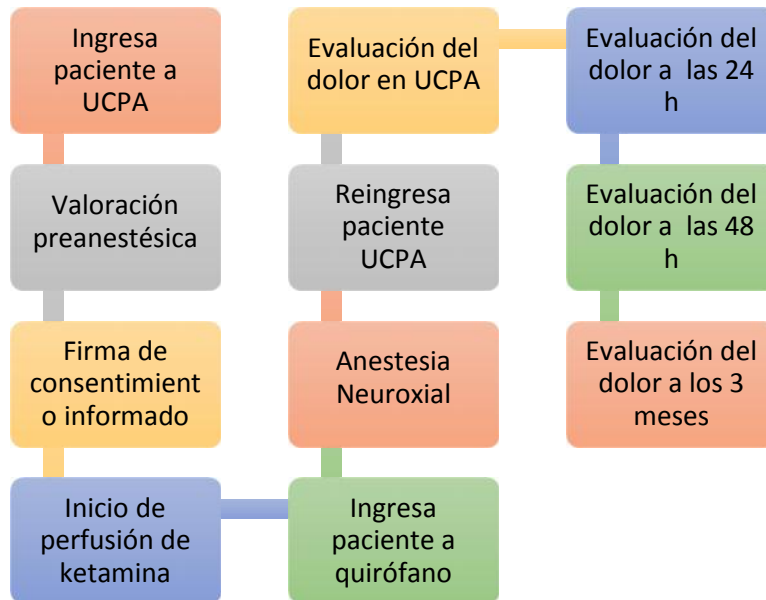
- Para el cálculo del tamaño de la muestra se realizó un estudio piloto con 2 grupos de 10 elementos cada uno.

8.4 Definición de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo de existencia del sujeto	Años	Número de años	Años
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos.	Persona con características fenotípicas de hombre o mujer	Hombre Mujer	Hombre (1) Mujer (2)	Hombre Mujer
Escala Numérica análoga	Escala que refleja la intensidad percibida de dolor en centímetros	Herramienta para la valoración de la intensidad del dolor	0-10 cm (100 mm)	> 7 cm dolor severo, 5-7 cm dolor moderado, 4-5 cm dolor leve, < 4 cm no clínicamente relevante.	ENA
Cuestionario painDETECT	Escala para la valoración de dolor neuropático	Escala de dolor desarrollada para detectar la intensidad del dolor neuropático y sus síntomas	0-38 puntos	Puntaje 12 resultado negativo para dolor neuropático. Puntaje 13-18 resultado dudoso para dolor neuropático. Puntaje 19 sugiere dolor neuropático.	Preguntas rellenas por el propio paciente

8.5 Técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Los datos se recolectaron por interrogatorio directo, mediante el uso del cuestionario painDETECT y ENA. (Ver anexo 1 y 2).



9 Procesamiento y análisis estadístico.

- Los datos fueron procesados en programa Excel.
- Para la estadística descriptiva, los datos numéricos se expresaron en media y desviación estándar, las variables nominales se expresaron en frecuencia y proporciones.
- Para la estadística inferencial se empleó T de student (diferencia de medias en variables numéricas) y la inferencia estadística en las variables nominales se calculó través de chi cuadrada y se consideró significancia estadística un p valor <0.05.

10 RECURSOS.

- RECURSOS HUMANOS: Personal médico: anestesiólogos adscritos y residente de anestesiología.
- RECURSOS MATERIALES: El total del material a utilizar se encuentra disponible en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, para la realización de este protocolo.
- RECURSOS FINANCIEROS: Los destinados de manera rutinaria para el tratamiento de este tipo de pacientes.

11 ASPECTOS ÉTICOS.

- Se vigilaron las normas oficiales de la ley general de salud con el fin de no afectar a los participantes. Se les informó a través del consentimiento informado donde se explica que estarán expuestos a los riesgos que conllevan los procedimientos de bloqueo regional y propios de los fármacos administrados. (Anexo 3)

11.1. Aspectos de Bioseguridad.

- Todos los pacientes al ingresar a quirófano del hospital regional ISSSTE Puebla, contaron con las siguientes medidas de seguridad:
- Monitoreo de signos vitales previo, durante y después del procedimiento.
- Aporte de oxígeno suplementario por catéter nasal previo, durante y después del procedimiento.
- Monitoreo de control de síntomas vía telefónica.
- Consulta abierta a servicio de urgencias.
- Estudios paraclínicos programados e individualizados.
- Tratamientos de soporte en caso de requerirlo.

12 CONFLICTO DE INTERESES.

- No existe conflicto de intereses.

13 RESULTADOS.

El objetivo de reclutamiento de 20 pacientes se realizó en un periodo de 1 año comprendido entre julio 2020 a junio 2021. De los pacientes que ingresaron al estudio la edades fueron de 30 a 82 años, con edad promedio de 61.8 años (± 13.3). Fueron un total de 13 varones y 7 mujeres los pacientes del estudio con un porcentaje de 65% y 35% respectivamente.

Se asignaron aleatoriamente a 10 pacientes para el Grupo I y 10 pacientes en Grupo 2, en ambos grupos se evaluó la intensidad del dolor con la ENA y el empleo de painDETECT, en 4 periodos de tiempo: unidad de cuidados posanestésicos (UCPA), 24 y 48 horas postquirúrgicas y 3 meses después de la cirugía.

Evaluación con Escala Numérica Análoga (ENA)

Con la evaluación del dolor referido con Escala Numérica Análoga se encontró que el Grupo I tenía puntuaciones más altas en la medición del dolor en los con respecto a los pacientes del Grupo II. (Tabla 1).

Tabla 1. Eficacia de la analgesia multimodal en pacientes amputados de miembros inferiores para el control de la intensidad del dolor.

PUNTAJES VALORACIÓN ENA*			
Momento de Evaluación	N=10 Grupo control ENA \bar{x} \pm DE	N=10 Grupo experimental ENA \bar{x} \pm DE	*p
UCPA.	5.8 \pm 2.6	4.3 \pm 1.3	0.02
24 h. posquirúrgicas.	4.9 \pm 1.9	3.3 \pm 0.8	0.01
48 h. posquirúrgicas.	4.7 \pm 1.9	2.5 \pm 0.7	0.003
3 meses posquirúrgico.	3.5 \pm 0.9	1.9 \pm 0.7	0.001

ENA: escala numérica análoga.
UCPA: unidad de cuidados posanestésicos.
DE: desviación estándar.

Grupo control: se les administró anestesia regional más analgesia convencional.
Grupo experimental: se les administró analgesia multimodal con anestesia regional más perfusión de ketamina.

* La diferencia de promedios fue analizada a través de t de student y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Mediante χ^2 , no se encontraron diferencias significativas dentro del grado de dolor en ambos grupos durante su valoración en UCPA ($p = 0.17$). En las siguientes valoraciones se encontró una mayor cantidad de pacientes con grado de dolor “no relevante” y “leve” en el Grupo II con respecto al Grupo I: 24 horas ($p = 0.05$), 48 horas ($p = 0.02$) y 3 meses posquirúrgicos ($p = 0.01$). (Tabla 2).

Tabla 2. Intensidad de dolor en pacientes bajo analgesia multimodal y sometidos a amputación de extremidades inferiores.

Variable	Grupo control n= 10 Frecuencia (%)	Grupo experimental n= 10 Frecuencia (%)	* p
Dolor (ENA) UCPA. No relevante Leve Moderado Severo	2 (20) 2 (20) 2 (20) 4 (40)	3 (30) 4 (40) 3 (30) 0 (00)	0.17
Dolor 24 h (ENA). posquirúrgicas. No relevante Leve Moderado Severo	2 (20) 1 (10) 5 (50) 2 (20)	7 (70) 2 (20) 1 (10) 0 (00)	0.05
Dolor 48 h (ENA). posquirúrgicas. No relevante Leve Moderado Severo	2 (20) 3 (30) 3 (30) 2 (20)	9 (90) 1 (10) 0 (00) 0 (00)	0.02
Dolor 3 meses (ENA) posquirúrgico. No relevante Leve Moderado Severo	4 (40) 5 (50) 1 (10) 0 (00)	10 (100) 0 (00) 0 (00) 0 (00)	0.01

ENA: escala numérica análoga. UCPA: unidad de cuidados posanestésicos.

Grupo control: se les administró anestesia regional más analgesia convencional.

Grupo experimental: se les administró analgesia multimodal con anestesia regional más perfusión de ketamina.

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Evaluación con painDETECT.

No hubo diferencia significativa en la puntuación entre ambos grupos durante la primera valoración en UCPA, sin embargo, se encontraron puntuaciones más altas en los pacientes del Grupo I con respecto a los pacientes del Grupo II a las respuestas del cuestionario en las siguientes 3 mediciones (24 h, 48 h y 3 meses posquirúrgicos). (Tabla 3).

Tabla 3. Probabilidad de desarrollar dolor neuropático con aplicación de analgesia multimodal en pacientes sometidos a amputación de miembros inferiores

PUNTAJES VALORACIÓN painDETECT*			
Momento de Evaluación	N=10 Grupo control ENA \bar{x} \pm DE	N=10 Grupo experimental ENA \bar{x} \pm DE	*p
UCPA.	21.5 \pm 7.5	16.4 \pm 6.0	0.13
24 h. posquirúrgicas.	19.0 \pm 5.7	13.6 \pm 3.3	0.04
48 h. posquirúrgicas.	19.4 \pm 5.5	13.2 \pm 2.4	0.002
3 meses posquirúrgico.	18.8 \pm 3.7	11.2 \pm 2.6	0.000

painDETECT: herramienta de detección para predecir la probabilidad de desarrollar dolor neuropático.
UCPA: unidad de cuidados posanestésicos
DE: desviación estándar

Grupo control: se les administró anestesia regional más analgesia convencional
Grupo experimental: se les administró analgesia multimodal con anestesia regional más perfusión de ketamina.

* La diferencia de promedios fue analizada a través de t de student y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$

A través del análisis con χ^2 no se encontraron diferencias significativas en la presencia de dolor neuropático durante su valoración en UCPA ($p = 0.4$). Sin embargo, en las evaluaciones posteriores a las 24 horas ($p = 0.012$), 48 horas ($p = 0.021$) y 3 meses posquirúrgicos ($p = 0.014$), se encontró una mayor presencia de

pacientes con “dudoso” y “probable” dolor neuropático en el Grupo I con respecto al Grupo II. (Tabla 4).

Tabla 4. Grado de probabilidad para desarrollar dolor neuropático en pacientes bajo analgesia multimodal y sometidos a amputación de extremidades inferiores.

Variable	Grupo control n= 10 Frecuencia (%)	Grupo experimental n= 10 Frecuencia (%)	* p
painDETECT UCPA. Negativo Dudoso Probable	1 (10) 4 (40) 5 (50)	3 (30) 4 (40) 3 (30)	0.4
painDETECT 24 h. posquirúrgicas. Negativo Dudoso Probable	1 (10) 3 (30) 6 (60)	4 (40) 6 (60) 0 (00)	0.012
painDETECT 48 h. posquirúrgicas. Negativo Dudoso Probable	1 (10) 5 (50) 4 (40)	6 (60) 4 (40) 0 (00)	0.021
painDETECT 3 meses posquirúrgico. Negativo Dudoso Probable	1 (10) 3 (30) 6 (60)	8 (80) 2 (20) 0 (00)	0.014

painDETECT: herramienta de detección para predecir la probabilidad de desarrollar dolor neuropático.

UCPA: unidad de cuidados posanestésicos.

Grupo control: se les administró anestesia regional más analgesia convencional.

Grupo experimental: se les administró analgesia multimodal con anestesia regional más perfusión de ketamina.

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Es importante mencionar que durante el estudio no se observaron efectos adversos asociados al empleo de ketamina en los pacientes del Grupo II; en los cuales se les administro una perfusión de ketamina a una dosis de 0.2 mcg/kg/hr (durante 3 h aproximadamente).

14 DISCUSIÓN.

Este estudio es un intento de estimar la incidencia de dolor neuropático agudo en un entorno hospitalario y crónico en el periodo posoperatorio. Se ha afirmado que el dolor neuropático está infradiagnosticado en situaciones posoperatorias.

El empleo de ketamina en infusión tuvo un control optimo del dolor en la valoración por ENA, compatible con los hallazgos de Tejada *et al.*, en los cuales la dosis que emplearon fue de 0.3 mg/kg en bolo y posteriormente dosis de perfusión a 0,15 mg/kg/h y donde obtuvo puntaje de EVA máximo de 1 en las primeras 24 horas (en 88% de los pacientes) y valor 2 en todos los momentos de evaluación, así como una alta satisfacción en el manejo del dolor referido por el paciente. (Tejada *et al.*, 2021).

Aunque en nuestro estudio no se empleó un bolo inicial obtuvimos un buen resultado en el manejo del dolor. Igual es posible que hubiéramos obtenido mejores resultados si se hubiera empleado un bolo inicial seguido por una perfusión como los resultados obtenidos por Abdullatif *et al.*, en el cual 75 pacientes fueron divididos en 3 grupos: grupo 1 (control); grupo 2 (manejo con bolo de ketamina a 0.3 mg/kg); y grupo 3 (manejo con bolo de ketamina a 0.3 mg/kg más infusión durante la cirugía a 5 µg/kg/min); donde los puntajes de EVA fueron menores en el grupo bolo/infusión, seguido por bolo y posterior el control. (Abdullatif *et al.*, 2020).

El empleo de painDETECT para el diagnóstico de probable dolor neuropático se basó en la anamnesis realizado por el investigador, el uso de este test es predictivo de la respuesta al tratamiento cuando la terapia se dirige al dolor neuropático.

Freynhagen *et al.*, creen que la identificación de pacientes con probabilidad de tener dolor neuropático sería un hito en el tratamiento dirigido a personas con este mecanismo de dolor y el painDETECT fue diseñado para ese propósito. (Freynhagen *et al.*, 2006).

Creemos que la vigilancia clínica, con respecto a la anamnesis y el examen sensorial, sigue siendo el factor clave en el diagnóstico del dolor neuropático en el contexto agudo y posoperatorio. Es necesario trabajar para definir el papel de las estrategias de tratamiento preventivo, postraumático y posoperatorio.

15 PERSPECTIVAS.

El dolor en miembro fantasma (y en consecuencia el dolor neuropático) es un padecimiento poco común; sin embargo, de mucho interés para nuestro ámbito, y cuya fisiopatología aún se encuentra en discusión. Es un gran problema clínico no reconocido, el cual reduce de forma considerable la calidad de vida del paciente que lo padece.

El tratamiento de esta patología constituye un gran reto para los anestesiólogos y algólogos, y las opciones de tratamiento continúan siendo limitadas. Es por esto que se ha hecho más énfasis en la prevención que en el tratamiento y, de no haber sido posible, iniciar el manejo de manera temprana. Dado que este tipo de dolor es principalmente de origen iatrogénico, se debería hacer énfasis en el uso de técnicas quirúrgicas que eviten lesiones nerviosas siempre que sea posible.

Los principales retos en el postoperatorio se basan en darle seguimiento a las terapias instauradas en el preoperatorio y postoperatorio. No obstante, queda mucho camino por conocer para el manejo óptimo perioperatorio en este tema en particular, y casos como los presentados pueden ser un buen punto de partida para desarrollar investigaciones en un futuro próximo, mejor estructuradas y con un mayor número de pacientes.

16 CONCLUSIÓN.

El uso de la analgesia multimodal es seguro y eficaz para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores. Este, es un estudio piloto, por lo cual para corroborar nuestros resultados, se requiere más estudios con mayor número de muestra.

17 ANEXOS.

Anexo 1 y 2. Formato Recolección de Dato: painDETECT y ENA (Escala Numérica Análoga).

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Eficacia y seguridad de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el hospital regional ISSSTE Puebla."

Nombre: _____

Edad: _____ Genero _____ Cedula _____

Cirugía Realizada: _____

Grupo: Ketamina No Ketamina

Desarrollo algún evento adverso: _____

Valoración:

UCPA _____

EVA _____ painDETECT _____

Observaciones _____

24 h postquirúrgicas _____

EVA _____ painDETECT _____

Observaciones _____

48 h postquirúrgicas _____

EVA _____ painDETECT _____

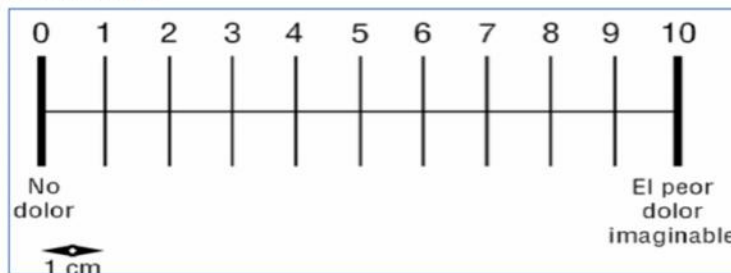
Observaciones _____



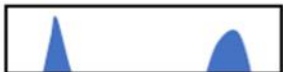

3° mes postquirúrgico _____

EVA _____ painDETECT _____

Observaciones _____

Escala Numérica Análoga



Cuestionario painDETECT (Freynhagen, R., et al. 2006).		
ITEM		SCORE
Graduación del dolor *		
¿Sufre usted de una sensación de ardor (p. Ej., escozor, pinchazos) en las zonas marcadas?		0-5
¿Tiene una sensación de hormigueo o picazón en el área del dolor (como hormigas que se arrastran u hormigueo eléctrico)?		0-5
¿Es doloroso tocar ligeramente (ropa, una manta) en esta zona?		0-5
¿Tiene ataques repentinos de dolor en el área de su dolor, como descargas eléctricas?		0-5
¿El frío o el calor (agua del baño) en esta zona a veces duele?		0-5
¿Sufre de sensación de entumecimiento en las zonas que marcó?		0-5
Hace una ligera presión en esta área, p. Ej. con un dedo, ¿desencadena dolor?		0-5
Patrón del curso de dolor		
Por favor seleccione la imagen que mejor describa el curso de su dolor:		
Dolor constante con ligeras fluctuaciones.		0
Dolor constante con ataques de dolor.		-1
Ataques de dolor sin dolor entre ellos		+1
Ataques de dolor con dolor entre ellos.		+1
Dolor irradiado		
¿Su dolor se irradia a otras regiones de su cuerpo? Sí / No		-2/0
<p>* Para cada pregunta: nunca, 0; muy ligero, 1; ligero, 2; moderado, 3; intenso, 4; muy intenso, 5</p> <p>La puntuación PD-Q se calcula sumando las entradas en la columna de la derecha del cuestionario (puntuación máxima posible = 38, mínima = -1; solo son posibles valores integrales). Para fines de detección, se ha encontrado que los siguientes puntos de corte son los más apropiados: puntuación ≤ 12, es poco probable que exista un componente neuropático (<15%); puntuación ≥ 19, es probable que exista un componente neuropático (> 90%). Entre estos, el resultado es incierto, es decir, puede estar presente un componente de dolor neuropático.</p>		

Hoja 2/2

Anexo 3. Consentimiento informado.



Hospital Regional ISSSTE Puebla

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Eficacia y seguridad de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el hospital regional ISSSTE Puebla."

Información de la Investigación:

El dolor es uno de los principales problemas de salud pública. Su gran repercusión socioeconómica sobrepasa el marco personal y sanitario, constituyendo finalmente un problema social. La prevalencia de dolor neuropático post amputación ha sido reportada desde el 30% hasta cifras tan elevadas como el 80%. Es un padecimiento que afecta de forma importante la rehabilitación del paciente, ya que prolonga su periodo de incapacidad física al impedir una adecuada terapia, el empleo de prótesis y su posterior inserción laboral, así como retomar las actividades de la vida diaria, afectando su calidad de vida. La analgesia multimodal es una terapéutica que modifica la aparición de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación, ya que la implementación de medidas como los bloqueos regionales, junto con fármacos por vía sistémica, tales como la ketamina si se planean con anticipación, durante y posterior al acto quirúrgico, acorde a la más reciente evidencia se pudo modificar la aparición de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación.

El objetivo del estudio es determinar la eficacia y seguridad de la analgesia multimodal para la prevención de dolor neuropático en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores en el Hospital Regional ISSSTE Puebla.

El estudio consistirá en la aplicación bloqueo regional más adyuvantes o bloqueo regional más perfusión de ketamina. Se aplicará el cuestionario painDETECT en unidad de cuidados post anestésicos, a las 24 h, 48 h y 3 meses.

La selección de pacientes será de manera aleatoria, por lo tanto, si usted acepta participar en este estudio, podrá manejado con bloqueo regional más adyuvantes, o con bloqueo regional más perfusión de ketamina, tanto su cirujano como usted desconocerá el tipo de manejo.

Los riesgos de participar en este estudio son: hipotensión, bradicardia, disnea, hipotermia, escalofríos, punción a duramadre, hematoma peridural, parestesias, neurotoxicidad, isquemia de la arteria espinal anterior, lesión de raíces nerviosas, hipertensión, taquicardia, sialorrea, alucinaciones, alergias, somnolencia, delirio, confusión, excitación, comportamiento irracional, taquipnea, arritmia, depresión respiratoria, apnea.

El beneficio del estudio será poder desarrollar nuevas medidas para mejorar el control del dolor agudo postquirúrgico, así como la prevención de dolor neuropático a largo plazo en pacientes sometidos a amputación de extremidades inferiores, ayudando así mismo tener una mejor calidad de vida.

En caso de que usted presente una complicación atribuible a la artroplastia total de rodilla será retirado del estudio.



Hospital Regional ISSSTE Puebla

El estudio tomara lugar en esta unidad hospitalaria (Hospital Regional ISSSTE Puebla), en el periodo de 01 de julio 2020 al 30 de junio 2021.

La decisión de participar o no en este protocolo de investigación es completamente voluntaria, puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión y sin perder los beneficios que usted posee como derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado).

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por parte del investigador.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Investigador Responsable.
Dr. Oliver Aguilar Salgado
Cel. 7471061264
Correo: oliver_ag@hotmail.com

18 LISTA DE REFERENCIAS

Abdullatif, EB., Amin, MA., & Lotfy, SA. (2020). Comparative study between preoperative ketamine bolus dose versus ketamine bolus plus infusion for perioperative analgesia in orthopedic surgery. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls*, 4(4), 660-666. DOI: 10.4103/sjamf.sjamf_129_20

Ahuja, V., Thapa, D., & Ghai, B. (2018). Strategies for prevention of lower limb post-amputation pain: A clinical narrative review. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 34(4), 439-449. doi: 10.4103/joacp.JOACP_126_17

Bhatia, A., Orhurhu, V. & Cohen, SP. (2021). Intraoperative Ketamine for the Opioid-Naïve Patients: Move Along Folks, Nothing to See Here?. *Anesthesia and Analgesia*, 132(1), 65-68. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004818

Brinck, E., Tiippana, E., Heesen, M., Bell, RF., Straube, S., Moore, RA., & Kontinen, V. (2018). Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), 1-228. doi: 10.1002/14651858.CD012033.pub4.

Chaparro, LE., Smith, SA., Moore, RA., Wiffen, PJ. & Gilron, I. (2013). Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), 1-103. DOI:10.1002/14651858.CD008307.pub2.

Collins, K., Russell, H., Schumacher, P., Robinson-Freeman, K., O'Connor, E., Gibney, K., Yambem, O., Dykes, R., Waters, R. & Tsao, J. (2018). A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(6), 2168-2176. doi: 10.1172/JCI94003.

Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U. & Tölle, T. (2006). Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*, 22(10), 1911-1920. DOI: 10.1185/030079906X132488

Hall, N., & Eldabe, S. (2018). Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *British Journal of Pain*, 12(4), 202-207. doi: 10.1177/2049463717747307.

Israel, J., St Pierre, S., Ellis, E., Hanukaai, J., Noor, N., Varrassi, G., Wells, M. & Kaye, A. (2021). Ketamine for the Treatment of Chronic Pain: A Comprehensive Review. *Health Psychology Research*, 9(1), 25535. doi: 10.52965/001c.25535

Kehlet, H., Jensen, TS., & Woolf, CJ. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618–1625. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68700-x

Morsø, L., Kent, PM. & Albert, HB. (2011). Are self-reported pain characteristics, classified using the PainDETECT questionnaire, predictive of outcome in people with low back pain and associated leg pain?. *The Clinical Journal of Pain*, 27(6), 535-541. doi: 10.1097/AJP.0b013e318208c941.

Natoli, S. (2021). The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs in Context*, 10, 1-14. DOI: 10.7573/dic.2020-12-8

Nikolajsen, L. (2012). Postamputation pain: studies on mechanisms. *Danish Medical Journal*, 59(10), 1-21. <https://ugeskriftet.dk/dmj/postamputation-pain-studies-mechanisms>

Peyton, P.J., Wu, C., Jacobson, T., Hogg, M., Zia, F. & Leslie, K. (2017). The effect of a perioperative ketamine infusion on the incidence of chronic postsurgical pain—a pilot study. *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(4), 459-465. doi: 10.1177/0310057X1704500408.

Schwenk, ES., Viscusi, ER., Buvanendran, A., Hurley, RW., Wasan, AD., Narouze, S., Bhatia, A., Davis, FN., Horten, WM. & Cohen, SP. (2018). Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 43(5), 456-466. doi: 10.1097/AAP.0000000000000806.

Tejada, JH., Tovar, JH., Orozco, MG., Gutiérrez, V. y Pinzón, MA. (2021). Infusión intravenosa de ketamina a bajas dosis durante cirugía de artrodesis de columna. Una estrategia en el manejo del dolor agudo posoperatorio. *Revista Chilena de Anestesia*, 50, 472-479. DOI: 10.25237/ revchilanestv50n03-07

Treede, RD., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N., First, M., Giamberardino, MA., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B., ... Svensson, P. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6),1003-1007. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160

Treede, RD., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N., First, M., Giamberardino, MA., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosel, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B., ... Svensson, P. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.