

**KETAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERALGESIA CAUSADA  
POR REMIFENTANIL EN CIRUGÍA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LITERATURA**



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

División de Postgrados

Especialización de Anestesiología y Reanimación

Bogotá Julio de 2016

**KETAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERALGESIA CAUSADA  
POR REMIFENTANIL EN CIRUGÍA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
LITERATURA**

**AUTOR**

**DIANA PATRICIA BARÓN CIFUENTES**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Anestesiología y Reanimación

**TUTOR TEMÁTICO**

Dr. Geovanny Rodríguez

**TUTOR METODOLÓGICO**

Ana María Barragán

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

Facultad de Medicina – División De Postgrados

División de Postgrados

Especialización de Anestesiología y Reanimación

Bogotá Julio de 2016

AUTOR

**DIANA PATRICIA BARÓN CIFUENTES**

Médico Universidad del Rosario

Estudiante Posgrado de Anestesiología y Reanimación

Universidad del Rosario

Email: [dianabaron@gmail.com](mailto:dianabaron@gmail.com)

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Tabla de contenido

	<b>pág.</b>
1. Introducción	10
2. Planteamiento del problema	12
3. Justificación	15
4. Marco teórico	16
4.1    Definiciones	16
4.2    Factores asociados a Hiperalgia por opioides	20
4.3    Ketamina	22
4.4    Estado del arte	23
5. Objetivos	27
5.1    Objetivo General	27
5.2    Objetivos específicos	27
6. Metodología	28
6.1    Tipo y diseño del estudio	28
6.2    Tipos estudios	28
6.3    Tipos de intervenciones	28
6.4    Desenlaces medibles	29
6.5    Estrategia PICOT	30
6.6    Fuentes de información recolectadas	30
6.7    Manejo de datos	32
6.8    Análisis del riesgo de sesgo	32
6.9    Evaluación de la efectividad del tratamiento	33
6.10   Evaluación heterogeneidad	33
6.11   Análisis por subgrupos	34
7. Consideraciones éticas	35
8. Aspectos administrativos	36
8.1    Cronograma	36
8.2    Presupuesto	37

8.3	Organigrama	38
9.	Resultados	39
10.	Discusión	49
11.	Conclusiones	54
12.	Recomendaciones	55
13	Bibliografía	56

### Lista de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Estrategia PICO para la búsqueda de los artículos	32
<b>Tabla 2.</b> Escala para la clasificación de la evidencia	33
<b>Tabla 3.</b> Escala de Jadad para el análisis del sesgo	34
<b>Tabla 4.</b> Resultados de búsqueda de literatura según base de datos	40
<b>Tabla 5.</b> Evaluación de los estudios según calidad metodológica de acuerdo a escala de clasificación de evidencia y al tipo de estudio	41
<b>Tablas 6a y 6b.</b> Clasificación de los estudios según escala de Jadad	42-43
<b>Tabla 7.</b> Causas generales de exclusión	44
<b>Tabla 8.</b> Características generales de los estudios	44
<b>Tabla 9.</b> Resultados	46
<b>Tabla 10.</b> Criterios de inclusión de los artículos	47
<b>Tabla 11.</b> Criterios de exclusión de los artículos	48

### Lista de figuras

	pág.
<b>Figura 1</b> <i>Flujograma de la selección de artículos según criterios de PRISMA</i> ®	39

### Lista de siglas

COX	ciclooxigenasa
EVA	escala verbal análoga
Ef adv	efectos adversos
GABA	gamma-aminobutírico
h	hora
HIO	hiperalgesia inducida por opioides
HIR	hiperalgesia inducida por remifentanil
Inf	infusión
kg	kilogramo
mcg	microgramo
Mg	magnesio
mg	miligramo
min	minuto
mA	miliamperio
NMDA	n metil d aspartato
POP	posoperatorio
pKA	protein quinasa
pKC	protein quinasa C
pts	pacientes
rmf	remifentanil
sem	semana
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso periférico
Ssn	solución salina normal
TAO	tolerancia aguda a los opioides
VAS	Verbal analogue scale



**Introducción** La hiperalgnesia secundaria a la administración de remifentanil se ha documentado tanto en estudios animales como en estudios experimentales en humanos y ha aumentado su incidencia dado su uso cada vez más frecuente para el mantenimiento durante diferentes procedimientos anestésicos, anestesia general balanceada, anestesia total intravenosa y sedaciones. La hiperalgnesia secundaria al uso de remifentanil es un proceso pro-nociceptivo relacionado pero que difiere de la tolerancia aguda, en el que los neurotransmisores excitatorios de N- metil D aspartato (NMDA) juegan un rol central. Por tanto la ketamina se ha utilizado en diferentes dosis para la prevención de dicha hiperalgnesia sin que se haya establecido su efectividad para la prevención y tratamiento de esta condición.

**Metodología:** A través de la revisión sistemática de la literatura disponible entre el primero de enero de 2006 y el primero de enero de 2016 se pretende demostrar que la ketamina es una herramienta efectiva para la prevención y tratamiento de la hiperalgnesia secundaria al uso de remifentanil, disminuyendo además las dosis requeridas de este para el mantenimiento anestésico y sus efectos adversos lo cual es determinante para el desenlace de diferentes actos anestésicos.

**Resultados:** Se encontraron 8 estudios publicados en los últimos 10 años que proponen a la ketamina como una estrategia útil y efectiva el tratamiento de la hiperalgnesia inducida por el uso de remifentanil.

**Discusión:** Los resultados demuestran que la ketamina es un tratamiento costo efectivo para el tratamiento de la hiperalgnesia en diferentes poblaciones sometidas a diversos procedimientos quirúrgicos y anestésicos que incluyan la administración de remifentanil tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico sin generar efectos secundarios adicionales, así como que logra disminuir el consumo de opioides y la EVA en el posoperatorio.

Palabras clave Remifentanil induced hyperalgnesia, ketamine

## 1. Introducción

El uso masivo del remifentanil en diferentes escenarios, en especial para la inducción y mantenimiento anestésico durante diferentes procedimientos quirúrgicos ha permitido evidenciar un incremento en sus efectos adversos, entre ellos, la hiperalgesia inducida por remifentanil (HIR). La hiperalgesia ha sido atribuida a diferentes mecanismos fisiopatológicos y genera síntomas y complicaciones posoperatorias aún en individuos sanos (1,2). La hiperalgesia inducida por remifentanil se define como el estado de sensibilización nociceptiva caracterizado por la respuesta paradójica en la que el uso de este opioide puede incrementar la sensibilización a los diferentes estímulos dolorosos. Algunos estudios clínicos experimentales en animales definen la hiperalgesia como la disminución en el umbral de base de tolerancia al dolor después de la administración crónica de opioides, definición que aún no ha sido aceptada en humanos. (3)

Dentro de las teorías propuestas para el desarrollo de la hiperalgesia inducida por remifentanil se cree que los cambios en la plasticidad neuronal en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) conducen a la sensibilización de las vías pronociceptivas (4). Los cinco mecanismos propuestos para la generación de la HIO implican al sistema glutaminérgico central, las dinorfinas espinales, la facilitación descendente, diversos mecanismos genéticos, y la disminución de la recaptación y de la respuesta nociceptiva mejorada (5). De éstos, el sistema glutaminérgico central se considera como la causa más común reportada en la mayoría de los casos. Otra de las hipótesis es la de que los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se activan inhibiendo el sistema de transportador de glutamato, la facilitación de calcio intracelular regulada protein quinasa C (pKC), y la diafonía de los mecanismos neurales de dolor y tolerancia (5).

Uno de los abordajes en cuanto a tratamiento consiste en la reducción de la dosis de opioides y en la suplementación con moduladores del receptor de NMDA como la ketamina que logra cumplir ambos objetivos durante el mantenimiento de diferentes procedimientos anestésicos (6). Sin embargo, no se ha logrado establecer si su administración debe consistir en dosis en bolos o si la infusión incluso concomitante a la infusión de remifentanil puede ser la mejor estrategia para el tratamiento de la HIO, objetivo que pretendemos lograr a través de la revisión sistemática de la literatura en las diferentes bases de datos disponibles MEDLINE, Cochrane, EMBASE y LILACS entre el primero de enero de 2006 y el primero de enero de 2016.

## 2. Planteamiento del problema

Los opioides son indiscutiblemente una herramienta fundamental para los diferentes procedimientos anestésicos, sin embargo, cada vez son más frecuentes los efectos adversos derivados de su uso entre los que se destacan la sensibilización central, la tolerancia aguda a los opioides y la hiperalgesia inducida por los mismos. La literatura disponible es escasa para definir la incidencia y prevalencia de estas condiciones pero llama la atención que cada vez se presentan con mayor frecuencia en diferentes escenarios quirúrgicos (3).

Las implicaciones de la hiperalgesia por remifentanil son principalmente el incremento del dolor agudo posoperatorio lo que genera un círculo vicioso requiriendo la administración de mayores dosis de opioides para el control del dolor con sus consecuentes efectos adversos (náuseas, vómito, sedación, depresión respiratoria, entre otros). Sin embargo esta condición sigue siendo subdiagnosticada y subtratada y no se conoce de forma certera su incidencia ni la estrategia terapéutica más efectiva para evitar las complicaciones asociadas a este síndrome, como el aumento en la estancia hospitalaria y el aumento del riesgo de infecciones, así como, efectos adversos como dependencia, tolerancia a los opioides y dolor crónico posoperatorio que deterioran severamente la calidad de vida de estos pacientes (3).

Los factores que se asocian al desarrollo de hiperalgesia secundaria al uso de remifentanil no están plenamente definidos sin embargo se han incluido las altas dosis, el tiempo prolongado de infusión o los cambios abruptos en la velocidad de infusión o en la concentración de la infusión de dicho opioide. La HIO se ha observado después de procedimientos anestésicos y su duración es variable. El uso intraoperatorio de remifentanil no solo incrementa las escalas

de dolor posoperatorio y el consumo agudo de morfina sino que además induce cambios como disminución en el umbral de tolerancia al dolor (3).

Durante la práctica clínica es evidente la hiperalgesia inducida por opioides en pacientes expuestos crónicamente a estos fármacos (3). Sin embargo esta situación se ha logrado documentar cada vez con más frecuencia en pacientes expuestos a opioides como el remifentanil incluso durante cortos períodos de tiempo frecuentes en diferentes procedimientos anestésicos. Estudios recientes sugieren que contrario a lo que se pensaba la HIO es frecuente y su reconocimiento clínico puede ser difícil ya que se presenta aun cuando no se han administrado grandes dosis de remifentanil, incluso los cambios nociceptivos y los efectos de tolerancia, como se había descrito previamente ocurren incluso después de sólo 60 minutos de infusión de remifentanil a dosis de 0.1 mcg/kg/minuto (3). Este fenómeno de hiperalgesia se ha demostrado en diferentes estudios clínicos con sujetos sanos aunque es más frecuente en sujetos expuestos de forma crónica a los narcóticos (4).

La prevalencia de la HIO no ha sido reportada. Algunos autores han reportado su experiencia en la que describen que la hiperalgesia es una complicación frecuente derivada del uso de opioides (5). En un estudio longitudinal de 197 pacientes con dolor crónico y exposición a opioides que requirieron aumento de hasta el 27,6% de las dosis por síntomas de hiperalgesia que no lograron ser atribuidos a progresión de su enfermedad o a incremento en la actividad de esta (5). Sin embargo no es posible demostrar que la HIO sea la causa de estos cuadros.

La HIO afecta a pacientes de diferentes grupos etarios y géneros sometidos a procedimientos anestésicos que incluyan al remifentanil como parte del mantenimiento anestésico a sin establecerse la dosis máxima/umbral que pueda estar asociada a los síntomas (5).

Actualmente no existe un consenso en cuanto al abordaje terapéutico de esta condición. Reportes de caso y estudios en animales han empleado con resultados satisfactorios diferentes métodos para la modulación de la HIO. Los 2 objetivos principales son la disminución de las dosis requeridas de remifentanil para el mantenimiento anestésico o el manejo del dolor además de administrar terapias adyuvantes, en particular con antagonistas de los receptores NMDA como la metadona o la ketamina. La administración de estos medicamentos como terapia adyuvante previene la HIO de estas 2 maneras ya que disminuyen la sensibilización nociceptiva y disminuyen los requerimientos de las dosis necesarias del remifentanil. Los antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina son los más estudiados, mientras que existe evidencia débil para el uso de antagonistas de receptores GABA como el propofol, alfa 2 agonistas como la clonidina y dexmedetomidina e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (12, 13, 15).

De estas inquietudes surge la pregunta de cuál es la efectividad de la ketamina para el tratamiento de la hiperalgesia causada por remifentanil en cirugía a la luz de la evidencia?

### **3. Justificación**

Se pretende evaluar la utilidad de la ketamina para el tratamiento de la hiperalgesia por remifentanil y se pretende definir adicionalmente en que dosis y en qué momento del acto anestésico serán mejores sus efectos, con menores efectos adversos.

La ketamina parece ser una terapia muy efectiva para la prevención y el tratamiento de la HIO secundaria al uso agudo de remifentanil, sin embargo no se ha dado respuesta acerca de sí su efectividad aumenta con las dosis en bolo o en infusión.

Reportar la dosis de ketamina más efectiva a ser administrada en bolo o en infusión y en qué momento del intraoperatorio es más efectiva para la prevención y tratamiento de la hiperalgesia por remifentanil es determinante durante la práctica anestésica y aplicable en todos los ámbitos donde quepa el ejercicio anestésico debido a los múltiples usos del remifentanil con menores efectos adversos que lo hacen un candidato ideal especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades y de edades avanzadas.

#### **4. Marco teórico**

#### *4.1 Definiciones*

La hiperalgesia inducida por opioides se define como el estado de sensibilización nociceptiva caracterizado por la respuesta paradójica en la que estos fármacos pueden incrementar la sensibilización a los estímulos dolorosos. Sin embargo algunos estudios clínicos experimentales en animales definen la hiperalgesia como la disminución en el umbral de base de tolerancia al dolor después de la administración crónica de opioides, definición que aún no ha sido aceptada en humanos. (3) En otras palabras, se ha demostrado que pacientes que reciben opioides incluso durante tiempos cortos y a bajas dosis como el remifentanil de forma paradójica generan una mayor sensibilidad al dolor postoperatorio.

De la misma forma se define la tolerancia como la cantidad de dolor experimentado por cualquier estímulo que el paciente pueda manejar antes de que necesite buscar alivio. (3) A diferencia de la hiperalgesia, la tolerancia aguda a los opioides (TAO) se define como la necesidad de incrementar las dosis requeridas de fármacos como los opioides para lograr un adecuado control del dolor en diferentes escenarios clínicos, por lo tanto es una condición que diverge de la hiperalgesia especialmente en la terapéutica.

Diferentes estudios clínicos evidencian que el dolor agudo posoperatorio puede ser una causa de mayor demanda de opioides por la tolerancia a estos que contribuye al desarrollo de la hiperalgesia después de la administración del remifentanil. (3,4). En relación a la epidemiología de la condición, son pocos estudios los que estiman la incidencia de hiperalgesia y tolerancia aguda al remifentanil en el escenario quirúrgico (11, 12).

Múltiples informes y estudios de casos y han proporcionado pruebas de HIR fuera de los laboratorios. Por ejemplo, Guignard y colaboradores (3) encontraron que los pacientes



adultos sometidos a cirugía abdominal mayor que recibieron infusión de remifentanil intraoperatorio informaron mayor dolor postoperatorio, necesitaron de forma precoz la medicación de rescate, y requirieron casi el doble de dosis de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio (3).

Para el diagnóstico de HIR se utilizan diferentes pruebas clínicas sensoriales, entre ellas las pruebas de presión, pruebas cuantitativas y pruebas de criopresión. La hiperalgesia inducida por remifentanil se define como un estado de sensibilización nociceptiva causado por la exposición a este opioide. Esta condición está caracterizada por una respuesta paradójica en la que un paciente que recibe remifentanil durante un procedimiento anestésico puede ser más sensible a ciertos estímulos dolorosos.

La reducción de la hiperalgesia postoperatoria puede ser evaluada por la disminución en las puntuaciones de las escalas de dolor, el retraso en el tiempo para la administración de la 1ra dosis o para la solicitud de fármacos analgésicos, una disminución en el consumo total de opioides, y una disminución en la administración de analgésicos adicionales.

Se eligió esta definición de HIR en un esfuerzo para emplear la mayoría de los posibles resultados uniformes informados en diferentes estudios de otro forma heterogéneos. Por ejemplo, donde un estudio informó 'número de pacientes con la intensidad del dolor  $> 3$  ', 'número de pacientes con dolor peor que antes de la cirugía y número de pacientes con cualquier dolor "en un punto de tiempo relevante, elegimos la última definición que esperábamos fuera reportada con mayor frecuencia.

La intensidad o gravedad de la HIR es medida de acuerdo a las escalas de calificación verbal o visual análoga, respectivamente, adicionalmente se incluyeron los participantes que

experimentaron cualquier evento adverso y pacientes que hayan suspendido el tratamiento debido a estos efectos adversos.

En la práctica clínica, tanto la tolerancia como la HIR comparten síntomas similares después de la realización de diferentes procedimientos quirúrgicos entre los que se incluyen el aumento en el consumo de analgesia postoperatoria y la disminución de las puntuaciones de satisfacción posoperatorias (3).

A pesar de que no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos o los signos y síntomas específicos en los pacientes que sufren hiperalgesia diferentes autores han intentado hacer múltiples abordajes para aproximarse al diagnóstico de HIR también en voluntarios sanos.

Muchos autores han demostrado que la HIR puede desarrollarse de forma diferente para diferentes tipos de dolor, tales como la estimulación eléctrica transdérmica, el dolor asociado a la criopresión, y el dolor evocado por presión (3).

La estimulación eléctrica transdérmica se ha utilizado para inducir hiperalgesia mecánica en voluntarios sanos. Estas investigaciones sugieren que la lesión cutánea en la que se presenta la hiperalgesia amplia de forma significativa en relación directa con la duración de la infusión y la dosis de opiáceos. Esta hiperalgesia se mantuvo incluso 4 horas después de suspendida la infusión. También se ha documentado que la puntuación de dolor se incrementó y el umbral de dolor postoperatorio disminuyó proporcionalmente en relación con la dosis de opioides (3).

En un modelo de dependencia física aguda a los opiáceos, en la que se precipitaban los síntomas de abstinencia con la administración de naloxona, antagonista opioide, después de una inyección única de opioides, los autores mostraron que la sensibilidad al dolor

relacionado con la criopresión fue significativamente mayor después de la inyección de la naloxona y que la hiperalgesia relacionada con la administración de opioides puede desencadenarse si los efectos del opioide desaparecen de forma abrupta. Finalmente, se sugiere que la HIR por sí sola puede ser detectada por la prueba de umbral de tolerancia a la presión en voluntarios sanos (3).

Un pequeño número de estudios clínicos han evaluado la HIR en el contexto del paciente quirúrgico. Un estudio de opioides perioperatorios en pacientes sometidos a cirugía sugiere que la exposición a una alta en lugar de baja dosis de opioides intraoperatorios se asoció con el aumento del consumo de opiáceos y/o dolor en el período postoperatorio. Una explicación posible para estos resultados es el desarrollo de tolerancia aguda en los opioides de rescate para controlar el dolor postoperatorio o la posible HIR en pacientes expuestos a una dosis alta de opioides intraoperatorios (3).

Otros estudios sugieren que tanto la HIR como la TAO pueden ser inducidas por la exposición aguda a altas dosis de dicho opioide. Pacientes que recibieron  $0,3 \pm 0,2$  mcg/kg/min del remifentanil intraoperatorio requerían la administración de morfina de forma significativamente más temprana además de consumir casi el doble de la dosis en las 1ras 24 horas posoperatorias que los paciente en los que se mantuvo la velocidad de la infusión de remifentanil a 0,1 mcg / kg min aunque pese a la mayor demanda en las dosis de morfina, se observaron mayores puntuaciones de dolor en el grupo en el que se infundió una dosis mayor de remifentanil. Joly et al., en un estudio aleatorizado, doble ciego, demostró que dosis de remifentanil intraoperatorio de 0,4 mcg/kg/min desencadenaron mayores tasas de hiperalgesia y mayor consumo de morfina en las primeras 48 horas postoperatorias, en comparación que cuando se usaron dosis de remifentanil de 0,05 mcg/kg/min.

Debido a la heterogeneidad de los estudios y de los resultados, no es posible estandarizar la definición de mejoría total de síntomas de hiperalgesia, además de ser la valoración del dolor subjetiva.

En cuanto a los desenlaces secundarios el principal fue la evaluación de la presencia de efectos secundarios o complicaciones por la administración de la ketamina.

#### *4.2 Factores asociados a la HIR*

Los factores de riesgo para el desarrollo de HIR no están plenamente definidos. Sin embargo la mayoría de autores describen que los requerimientos de dosis elevadas, las infusiones prolongadas, además de los cambios abruptos en la velocidad de infusión pueden ser factores predisponentes para el desarrollo tanto de la hiperalgesia como de la tolerancia. (3,5)

La HIR puede presentarse después de diferentes dosis del fármaco, tanto en bolo como en infusión. Existen reportes de que las altas dosis intraoperatorias de remifentanil en infusión no solo incrementan la puntuación del dolor y el consumo agudo de morfina sino que inducen cambios nociceptivos que disminuyen los umbrales de tolerancia al dolor. Comparado con opioides de acción prolongada se requieren mayores dosis y más tiempo de infusión de remifentanil para inducir los cambios nociceptivos que generan hiperalgesia (3,5).

Las dosis aceptadas actualmente a nivel mundial según las diferentes sociedades científicas de anestesia de remifentanil son bolo de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso seguido de una infusión de 0.5–1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  para la inducción de la anestesia o de 0.05–2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  para el mantenimiento de la anestesia. En el período posoperatorio también se administra el remifentanil como analgésico en infusión entre 0.05 y 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  Sin embargo hay evidencia de que aún a las dosis habituales induce hiperalgesia y tolerancia (3).

Diferentes estudios (3, 6, 7, 8) han examinado la expresión y el significado clínico de la HIO en humanos. La mayoría de estudios se han realizado utilizando diferentes cohortes y

metodologías principalmente en voluntarios sanos sin que se haya logrado establecer el proceso fisiológico a través del cual ocurre esta entidad (9, 10, 11).

Muchos autores han demostrado que el remifentanil por sí mismo induce tanto hiperalgesia como tolerancia aguda, de forma dosis dependiente en modelos animales. Asimismo un estudio en voluntarios sanos desarrollado por Vinikand Kissin en 1998 sugirió que la tolerancia aguda al remifentanil es profunda y se desarrolla de forma muy rápida, incluso infusiones de remifentanil a dosis de 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  mostraron un efecto analgésico máximo entre los 60 y los 90 minutos después de iniciada la infusión, sin embargo este efecto máximo decae progresivamente de forma proporcional a pesar de mantener constantes la velocidad y dosis de infusión, logrando demostrar a que a la 3ra hora de infusión sólo se alcanzó la cuarta parte del efecto analgésico máximo tanto con estímulos térmicos como dolorosos. (3, 9, 10). Se cree que los cambios en la plasticidad neuronal en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) conducen a la sensibilización de las vías pro-nociceptivas (8). Los 5 mecanismos propuestos para la generación de la HIO implican al sistema glutaminérgico central, las dinorfinas espinales, facilitación descendente, mecanismos genéticos, y la disminución de la recaptación y respuesta nociceptiva mejorada (10).

#### *4.3 Ketamina*

El sistema glutaminérgico central se ha sugerido como el principal mecanismo para explicar la HIO y es así como es el más comúnmente reportado (9). Otra hipótesis sugieren la participación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que se activan inhibiendo el sistema de transportador de glutamato, la facilitación de calcio intracelular regulada por la proteína quinasa C (pKC), y la diafonía de los mecanismos neurales de dolor y tolerancia (9).

En relación al uso de ketamina durante procedimientos de anestesia general, como antagonista no competitivo de los receptores NMDA, ha sugerido que aún a dosis subanestésicas reduce tanto el dolor agudo posoperatorio como el consumo de opioides para su tratamiento (6, 10). La ketamina puede, disminuir por tanto los requerimientos de los opioides, la tolerancia aguda y prevenir la HIR y el dolor crónico posoperatorio (14).

La ketamina puede ser administrada intranasal, oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa, sin embargo no se ha logrado determinar si para el tratamiento de la HIO es más efectiva la administración de estas dosis en bolo o en infusión preoperatoria, intraoperatoria (incluso de forma concomitante con el remifentanil) o posoperatoria. Las dosis en bolo intravenosas oscilan entre los 0.2–0.75 mg/kg mientras que las dosis para las infusiones corresponden a dosis entre los 2 y los 7 mcg/kg/minuto (10, 11).

Se han descrito efectos adversos frecuentes después de su administración en todos los sistemas pero principalmente a nivel cardiovascular donde puede generar hipertensión y taquicardia y a nivel del sistema nervioso donde se han descrito efectos como alucinaciones visuales, sueños vívidos e incluso delirio. Sin embargo a dosis subanestésicas la incidencia de estos efectos disminuye de forma marcada (12).

La ketamina es una molécula quiral y usualmente se administra en forma racémica (mezcla de 50:50 de los 2 enantiómeros S-ketamina y R-ketamina). Ambos enantiómeros se unen a los receptores NMDA pero la S-ketamina es un antagonista de los receptores NMDA y analgésico más potente (13).

La ketamina tiene acción inotrópica positiva e induce además vasoconstricción situación que incrementa la demanda miocárdica de oxígeno y limita su uso en pacientes con enfermedad

coronaria isquémica. Adicionalmente tiene actividad broncodilatadora útil en pacientes asmáticos y con broncoespasmo aunque incrementa de forma notable las secreciones de la vía oral (14).

#### *4.4 Estado del arte*

El tratamiento de la HIR se ha centrado principalmente en la manipulación del sistema glutaminérgico, ya sea a través de la modulación directa o indirecta del receptor de NMDA. Sin embargo, la eficacia clínica y la importancia de estos enfoques no han sido evaluadas en suficientes ensayos clínicos. El receptor NMDA está compuesto de varias subunidades diferentes (NR1, NR2A-D, y algunas veces NR3A/B) que se expresan en diferentes regiones del cerebro. Además, la expresión de la subunidad del receptor NMDA individual afecta la sensibilidad, unión a neuromoduladores y función. Sin embargo, múltiples fármacos disponibles tienen eficacia variable e indeterminada. Los primeros antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina, tienen utilidad clínica limitada en algunos pacientes (1).

Hay algunas pruebas que demuestran que la administración perioperatoria de ketamina en dosis bajas modula la expresión de HIO o TAO y que reduce la hiperalgia postoperatoria después de la exposición aguda intraoperatoria a opioides. Sin embargo, la importancia de estos beneficios tiene que ser demostrada en estudios prospectivos (1).

La metadona es un antagonista débil del receptor de NMDA. Por lo tanto, se ha demostrado que la metadona es eficaz en la reducción de la dosis alta de opioides. Varios informes publicados en la literatura han demostrado que la rotación opioide a metadona mejoró significativamente o resuelve la HIO. La metadona ofrece varias ventajas para la rotación de

opiáceos, incluyendo una tolerancia cruzada incompleta con los receptores opioides y el antagonismo del receptor de NMDA. Sin embargo, la metadona también se asocia con múltiples desventajas y toxicidad, incluyendo la torsión de puntas, cuando se administra a dosis altas. Además, la exposición a metadona relaciona con aumento de los estados de dolor en los estudios de ex adictos a opiáceos mantenidos con metadona. Por lo tanto, la metadona puede activar las vías pronociceptivas, a pesar de sus propiedades antagonistas del receptor NMDA (1).

El dextrometorfano es un antagonista del receptor NMDA no competitivo que se utiliza como antitusivo. Hay diferentes estudios que examinan la capacidad del dextrometorfano para atenuar o evitar la expresión de HIO en pacientes que reciben tratamiento con opiáceos sin embargo no hay estudios conclusivos acerca de su efectividad (1).

Cierta evidencia sugiere que el propofol podría tener algún efecto modulador sobre la HIO, posiblemente a través de interacciones con los receptores GABA a nivel supraespinal. Sin embargo, la importancia clínica del propofol en el manejo del dolor crónico es desconocida. Inhibidores de la COX-2 debido a la sensibilización de las vías pronociceptivas en el SNC a través de diversos mecanismos han demostrado modular el proceso nociceptivo, y son capaces de estimular la liberación de glutamato, aminoácido excitatorio en los cuernos dorsales de la médula espinal, además los inhibidores de la COX también antagonizan la función del receptor NMDA en el SNC y han demostrado que atenúan el desarrollo de TAO en animales. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la médula espinal podría atenuar o inhibir la expresión de HIO mediante la modulación de la función del receptor NMDA. La evidencia sugiere un papel para los inhibidores de COX-2 en la modulación de HIO en los seres humanos. Por lo tanto, se sugiere



que hay un posible papel de las prostaglandinas en la sensibilización del sistema nociceptivo antes de la activación patológica, y que aunque la HIO es modulada por la actividad de la COX-2, probablemente tiene un papel menos importante que el del sistema del receptor de NMDA, al menos modelos humanos de dolor experimentales después de la exposición aguda a los opioides (1).

Algunos estudios han examinado el papel de los agonistas del receptor  $\alpha_2$  en la modulación de la HIO. Koppert et al demostró que la clonidina atenúa la HIO después de suspender la infusión de opioides. Esto sugiere un posible papel de los agonistas  $\alpha_2$  en la modulación de la HIO. Un estudio realizado por Quartilho y colaboradores sugieren que una única inyección de clonidina produce antinocicepción transitoria con hipersensibilidad térmica retardada después de 24 a 30 horas en ratas. Por el contrario, Davies y colaboradores no informaron hiperalgesia después de la interrupción de la administración crónica de la dexmedetomidina agonista  $\alpha_2$  en ratones. En general, los estudios en animales proporcionan evidencia contradictoria respecto a la capacidad de los agonistas  $\alpha_2$  para el tratamiento de la hiperalgesia. Sin embargo, los estudios en humanos proporcionan una evidencia directa en apoyo de la capacidad de estos fármacos para atenuar la expresión de la HIO en modelos experimentales de dolor en humanos después de la exposición aguda a los opioides (1).

## 5. Objetivos

### 5.1 *General*

Evaluar la utilidad de la ketamina para el tratamiento de la hiperalgesia por remifentanil en cirugía.

### 5.2 *Específicos*

- Evaluar cuanto tiempo después de una cirugía bajo anestesia general basada en remifentanil se requiere la primera dosis de analgésico de rescate.
- Evaluar el puntaje de la escala verbal numérica de dolor en el tiempo 0 (postoperatorio inmediato) y en algún otro momento del posoperatorio (24-48 horas

postoperatorias) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general con remifentanil.

- Estimar la incidencia de efectos secundarios relacionados con la administración de ketamina como coadyuvante analgésico en cirugía.

## **6. Metodología**

### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

Revisión sistemática de literatura

### 6.2 Tipos de estudios

Ensayos clínicos realizados en pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico de hiperalgesia secundaria a la administración de remifentanil sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Población Pacientes sometidos a diferentes procedimientos anestésicos y quirúrgicos con remifentanil y/o ketamina y en quienes se evaluó la escala de dolor en el POP

Comparador Medicamentos diferentes a Ketamina (paracetamol), placebo

### 6.3 Tipos de intervenciones

- Estudios que incluyan pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y anestésicos con remifentanil (para la inducción o el mantenimiento) que evalúen escalas de dolor posoperatorio, efectos adversos como la hiperalgnesia inducida por remifentanil o requerimiento de ketamina como analgésico para el tratamiento de síntomas derivados de la hiperalgnesia inducida por remifentanil.
- Los pacientes fueron tratados con antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina.
  1. La anestesia fue inducida y mantenida con remifentanil y se informaron los resultados de dolor postoperatorio o las reacciones adversas a medicamentos.
  2. Los pacientes fueron tratados con antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina.
  3. Se realizó una comparación entre ketamina y placebo para el tratamiento de hiperalgnesia inducida por remifentanil.
  4. Se realizó una comparación entre ketamina y otros analgésicos para el tratamiento de la hiperalgnesia inducida por remifentanil.

Los artículos que no fueron considerados se hicieron por alguna de las siguientes razones:

1. Además de remifentanil, también se administraron otros opioides para la inducción o mantenimiento de la anestesia.
2. Población no corresponde a la población objeto del estudio que se refiere a los pacientes en el escenario quirúrgico.
3. Los datos de estudios en humanos, lactantes o niños sanos, resúmenes, cartas o comentarios.

#### 6.4 Tipos de desenlaces

Desenlace primario

Dosis de morfina de rescate requerida para manejo analgésico en el POP

Desenlaces secundarios

- Promedio de disminución en el puntaje de la escala verbal numérica de dolor en el tiempo 0 (postoperatorio inmediato) y entre las 24-48 horas siguientes del postoperatorio
- Incidencia de efectos secundarios relacionados con la administración de ketamina.

#### 6.5 Estrategia PICO

- Los criterios para incluir estudios en la revisión se tomarán según la estrategia PICO.
- **Tabla 1.** *Estrategia PICO para búsqueda de artículos*

<b>P</b>	<i>Población</i>	Patients undergoing surgery
<b>I</b>	<i>Intervención</i>	"Ketamine" (mesh, emtree, libre), 'ketamine' (Decs), "ketamine" (mesh).
<b>C</b>	<i>Comparador</i>	"Placebo" (mesh), "analgesic" (mesh).

O	<i>Desenlace</i>	"Improvement" (mesh), "Symptoms" (mesh), "Outcome" (mesh), "Treatment" (mesh), "Pain" (mesh), "Pain scale" (mesh), "Tolerance" (mesh).
---	------------------	--

## 6.6 Fuentes de información y recolección de los datos

### 6.6.1 Bases de datos

Las bases de datos para la búsqueda son: Medline, EMBASE y Lilacs en idiomas español e inglés. Adicionalmente se incluirán artículo encontrados en formato de bola de nieve y se realizará una búsqueda de literatura gris en "google scholar" para la identificación de estudios publicados en revistas no indexadas.

### 6.6.2 Términos para identificar los estudios

Se utilizaron los descriptores médicos específicos para cada base de datos

### 6.6.3 Estrategia de búsqueda

Se cruzarán los términos en las diferentes bases de datos:

#### **Pubmed**

1. Remifentanil induced hiperalgesia
2. Ketamine
3. 1. And 2
4. Randomized controlled trial pt.
5. Controlled clinical trial
6. Randomized ab.
7. Placebo ab.

8. Drug therapy fs.
9. Randomly ab.
10. Trial ab.
11. Groups ab.
12. Or 4-11
13. Humans

Usando el conector booleano “AND” y “OR” a manera de filtro. Para la identificación de los artículos se tendrá en cuenta el título, el resumen y si aplican los criterios, se realizará la lectura completa y el análisis del estudio.

- *Medline plataforma Pubmed.*  
(((remifentanil induced hyperalgia) AND ketamine) OR remifentanil induced hyperalgia) AND ketamine
- *Embase.* Remifentanil induced hyperalgia AND/OR ketamine
- *Cochrane library plataforma OVID:* #1 remifentanil induced hyperalgia.af, #2 ketamine.af. (#1 OR #2), (#1 AND #2)
- *LILACS Plataforma Biblioteca Virtual en Salud:* Remifentanil induced hyperalgia AND ketamine, Hiperalgia inducida por remifentanil AND/OR ketamina

#### 6.7 Extracción y manejo de los datos

Dos investigadores extrajeron de manera independiente la información sobre los autores, fecha de publicación, condiciones de los pacientes, número de pacientes incluidos, resultados de los desenlaces y riesgo de sesgo. En caso de existir discrepancias en la información los dos investigadores discutieron los resultados para llegar a un acuerdo.

#### 6.8 Análisis de riesgo de sesgo

Todos los artículos serán evaluados por al menos dos investigadores para su selección. Inicialmente se clasificarán según el título, aquellos que cumplan criterios se seleccionarán según el resumen y de los incluidos se realizará la lectura completa.

Todos los artículos serán clasificados de acuerdo a su nivel de evidencia y serán analizados de acuerdo a la escala de Jadad para definir el riesgo de sesgo, esta escala consta de 5 preguntas y ha sido previamente validada para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo.

**Tabla 2.** *Escala para la clasificación de la evidencia*

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>	<b>Tipo de estudio</b>
I A	A	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (con homogeneidad)
1 B	A	Ensayo clínico (con intervalo de confianza cerrado)
1 C	A	Estudio de todo o nada
2 A	B	Revisión sistemática de estudios de cohortes
2 B	B	Estudio de cohorte de alta calidad o ensayo clínico de baja calidad (seguimiento <80%)
2 C	B	Estudios ecológicos
3 A	B	Revisión sistemática de estudios de casos y controles
3 B	C	Estudio de casos y controles
4	D	Series de casos
5	D	Opinión de expertos

Tomado de: Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, and R. Brian Haynes. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (3rd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.

**Tabla 3.** *Escala de clasificación de la evidencia Jadad (32)*



<b>Ítems</b>	<b>Puntuación</b>
¿Se describe el estudio como con asignación aleatoria? *	
¿Se describe el estudio como con doble enmascaramiento? *	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? *	
¿Es adecuado el método de asignación aleatoria? **	
¿Es adecuado el método de enmascaramiento? **	
<b>TOTAL</b>	
* Sí = 1 punto / No = 0 punto	
** Sí = 1 punto / No = -1 punto	

### 6.9 Evaluación del efecto del tratamiento

Variables dicotómicas: En caso de incluirse variables dicotómicas éstas habrían sido presentadas como riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95%.

Variables continuas: Las variables continuas fueron presentadas en promedios, rango de promedios o medianas y desviación estándar o intervalos intercuartílicos.

### 6.10 Evaluación de la heterogeneidad

Se exploraron en primer lugar fuentes de heterogeneidad clínica evidente evitando así la combinación de los resultados que mostraran una gran heterogeneidad clínica.

### 6.11 Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo a la terapia farmacológica y procedimiento efectuado sobre el sujeto explorado en los estudios.



## **7 Aspectos éticos**

Según la resolución 8430 del 93 se considera un estudio sin riesgo por ser de tipo documental.

No se requiere presentar ante comité de ética. Cuenta con la aprobación de la universidad desde su inicio.

No se involucran participantes en el estudio

Se declara que no hay ningún tipo de vinculación o interés secundario con la industria farmacéutica o laboratorio que produzca los medicamentos mencionados.

## 8. Administración del proyecto

### 8.1 Cronograma

Tiempo: Entre febrero de 2013 y julio de 2016

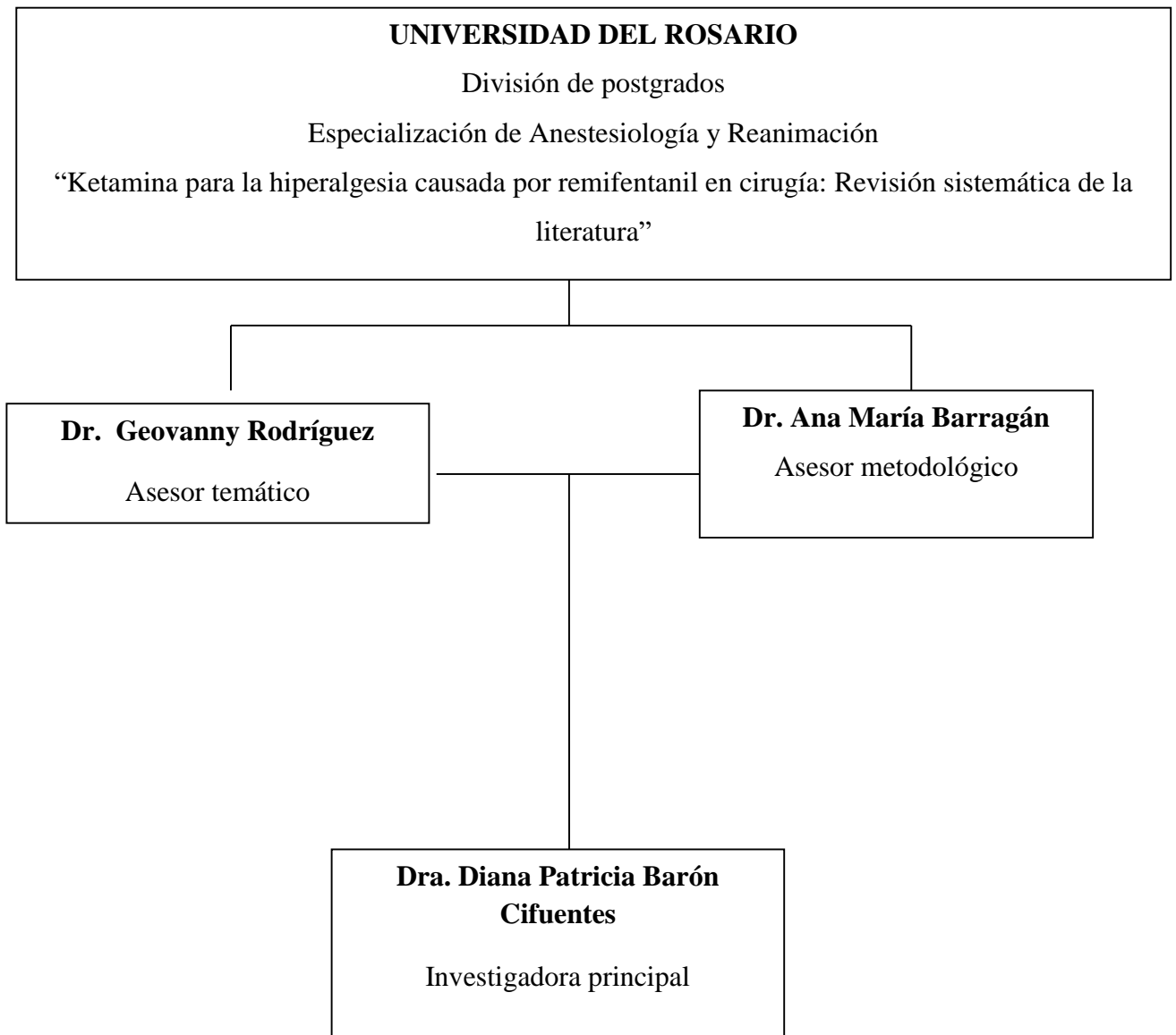
	Feb-Jun 2013	Jun – Dic 2013	Ene-Jun 2014	Jun – Dic 2014	Ene-Jun 2015	Jun – Dic 2015	Ene-Jul 2016
Definición de tema de investigación	→						
Revisión bibliográfica	→	→	→				
Desarrollo del protocolo		→	→				
Ajustes según revisión con asesores		→	→				
Definición del problema y pregunta de investigación			→				
Marco teórico			→	→	→		
Búsqueda en bases de datos				→	→	→	→
Selección de artículos					→	→	→
Lectura crítica de artículos elegibles					→	→	→
Análisis de la información						→	→
Revisión y ajustes						→	→
Entrega final de trabajo de grado						→	→
Divulgación hallazgos y preparación publicación							→

## 8.2 Presupuesto

<b>RUBROS</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Valor individual</b>	<b>Valor total</b>
<b>Recurso humano</b>			
Horas de investigadores y asesores	10 horas semanales	No financiable	0
<b>Recurso físico</b>			
<b>Materiales</b>			
Materiales	NA	150.000	150.000
Computador portátil	1	2.000.000	2.000.000
Cd's	5	10.000	10.000
Entrega de protocolo grado	2 copias	50.000	50.000
<b>Material Bibliográfico</b>			
Búsqueda de artículos	13	4.500.000	4.500.000
Internet (modem)	1	50.000	50.000
<b>Asesorías</b>			
Asesoría externa	1	2.500.000	2.500.000
Análisis estadístico	1	500.000	500.000
Transporte a asesorías	10	20.000	200.000
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>\$9.960.000</b>

Fuente: Autora, 2016

### 8.3 Organigrama



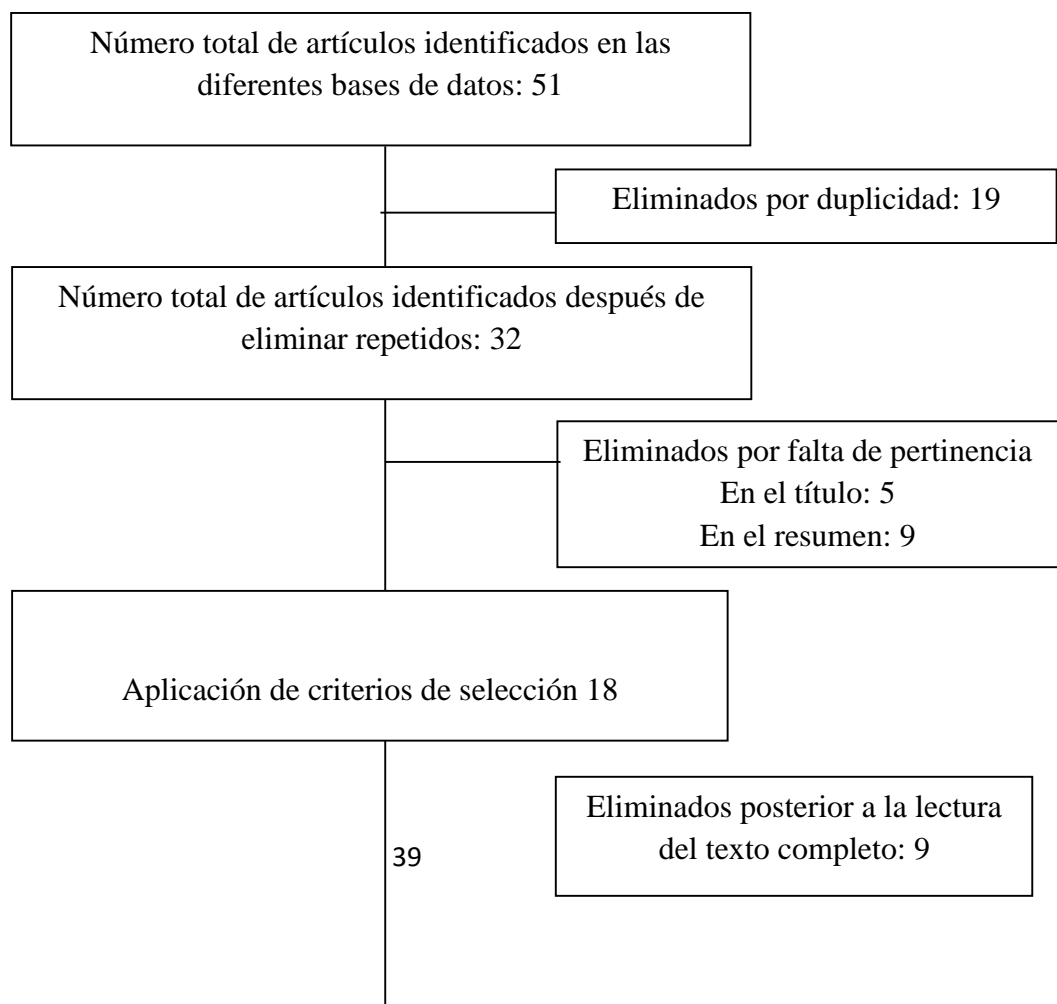
## 9 Resultados

Los resultados serán presentados por secciones de acuerdo al proceso de la revisión sistemática

### Identificación de la evidencia científica

Esta revisión evaluó la utilidad de la ketamina para el manejo de la HIO. Se incluyeron 8 estudios que dan cuenta de un total de 474 pacientes con un promedio de 59 pacientes (mínimo 34 máximo 90). La calidad de estudios incluida en esta revisión fue limitada, por lo cual, no fue posible utilizar métodos analíticos como meta-análisis y exploración de heterogeneidad. (Ver figura 4). En la tabla 4 se presentan los artículos recuperados por base de datos.

**Figura 1.** *Flujograma de selección de artículos (basado en la declaración PRISMA)(35)*



Número total de artículos incluidos para el análisis  
cualitativo: 9

**Tabla 4.** Resultados de la búsqueda en la literatura por bases de datos.

Bases de datos	Encontrados	Duplicados	Excluidos	Incluidos
PubMed	12	3	8	6
Lilacs	7	2	4	1
TripDataBase	6	2	5	1
EMBASE	6	2	5	0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>8</b>

Fuente: Autora, 2015

La tabla 5 describe detalles de los artículos relacionados con su título, tipo de estudio y nivel de evidencia.

**Tabla 5.** Evaluación de la calidad metodológica según el nivel de evidencia y tipo de estudio

Numero	Titulo del articulo	Tipo de estudio	Nivel evidencia
1	Effect of intraoperative infusion of low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgesia	Ensayo clínico aleatorizado	1B
2	A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanil induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	1B



3	Intraoperative low dose ketamine does not prevent a remifentanil induced increase in morphine requirements after pediatric scoliosis surgery	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	1B
4	The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanil based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	1B
5	Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo transversal	1B
6	Evaluation of the effect of ketamine on remifentanil induced hyperalgesia	Ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego controlado con placebo	1B
7	Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomized double blind study	Ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego	1B
8	Remifentanil induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine	Estudio aleatorizado doble ciego controlado cruzado con placebo	1B

*Fuente Autora 2016*

### **Evaluación de calidad**

La calidad de los estudios fue explorada a través de la escala de Jadad. En general la calidad de los estudios fue clasificada como buena. Las tablas 6a y 6b presentan los resultados de la

evaluación de calidad. La mayoría de los artículos fueron clasificados con la mayor puntuación y solo 1 artículo obtuvo el menor puntaje. Sin embargo, por tratarse de una revisión sin meta análisis se consideró valiosa la información que se pudiera extraer, siendo consciente de las limitaciones metodológicas y posibles sesgos.

**Tabla 6a.** Descripción de los artículos según escala de Jadad por ítem individual

N°	Jadad	Asignación aleatoria	Doble enmascaramiento	Abandonos/ Exclusiones	Adecuada aleatorización	Adecuado enmascaramiento
1	5	1	1	1	1	1
2	2	1	0	0	1	0
3	5	1	1	1	1	1
4	2	1	0	0	1	0
5	1	1	0	0	0	0
6	5	1	1	1	1	1
7	5	1	1	1	1	1
8	4	1	1	0	1	1

**Tabla 6b.** Descripción de los artículos según evaluación de calidad, puntaje total

Numero	Título del artículo	Jadad
1	Effect of intraoperative infusion of low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgia	5
2	A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanil induced hyperalgia in patients undergoing total abdominal hysterectomy	2
3	Intraoperative low dose ketamine does not prevent a remifentanil induced increase in morphine requirements after pediatric scoliosis surgery	5
4	The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgia after remifentanil based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy	2
5	Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia	1
6	Evaluation of the effect of ketamine on remifentanil induced hyperalgia	5

7	Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomized double blind study	5
8	Remifentanil induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine	4

### Artículos excluidos

En total se excluyeron 24 artículos la mayoría por información no relevante en el título (10/24). En menor proporción se excluyeron estudios experimentales en individuos sanos que no correspondían a la población en estudio, es decir población sometida a alg`un procedimiento quirúrgico y anestésico. La tabla 7 presenta las razones por las que se excluyeron los artículos.

**Tabla 7.** *Causas generales de exclusión*

Causa de exclusión	N
Título no presentó información relevante para la pregunta de investigación	10
Resumen no presentó información relevante para la pregunta de investigación	5
Desenlace medible no correspondió con los estudiados	6
Población sana	3

Fuente: Autora, 2016

La tabla 8 presenta las características generales de los artículos incluidos. Mientras que en la tabla 9 se presentan los resultados encontrados en cada uno de estos estudios.

**Tabla 8.** *Características generales de los artículos incluidos*

Número	Título del artículo	Autores	Revista	Año
1	Effect of intraoperative infusion of low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgesia	Eunji Choi et al	Korean Journal of Anesthesiology	2015
2	A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifetnail induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy	Yalcin Naime et al	International Journal of Medical Sciences	2012
3	Intraoperative low dose ketamine does not prevent a remifentanil induced increase en morphine requirements after pediatric scoliosis surgery	Thomas Engelhardt et al	Pediatric anesthesiology	2008
4	The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of posoperative hyperalgesia after remifentanil based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecistectomy	Li Hua Hang et al	Swiss medical weekly	2011
5	Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia	Hong, Boo Hwi et al	Korean Journal of Anesthesiology	2011
6	Evaluation of the effect of ketamine on remifentanil induced hyperalgesia	Leal, P. et al	Journal of Clinical Anesthesia	2013
7	Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomized double blind study	Jabbour H., et al	Acta Anaesthesiologica Scandinavica	2014

8	Remifentanil induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine	Joly Vincent, et al	Anesthesiology	2005
---	---	---------------------	----------------	------

### **Estudios incluidos**

Diseño de los estudios:

Todos los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados

### **Tipos de participantes en los estudios**

El artículo 1, incluyó los paciente programados para laparoscopia ginecológica entre los 23 y 60 años de edad ASA I o II de Corea. El artículo 3 incluyó pacientes entre 35 y 70 años llevadas a histerectomía abdominal total en la Universidad de Selcuk en Turquía. El artículo 4 incluyó adolescentes canadienses entre 12 y 18 años ASA I y II sometidos a instrumentación para corrección de escoliosis idiopática. El estudio 5 incluyó pacientes hombre y mujeres sometidos a colecistectomía laparoscópica en el hospital de Zhejiang, China con edades comprendidas entre  $53 \pm 2$  en los controles y en los casos entre  $51 \pm 7$ . El artículo 6 incluyó pacientes de sexo femenino ASA I y II sometidas a laparoscopia ginecológica bajo anestesia general. El artículo 7 incluyó pacientes mayores de edad ASA I y II sometidos a colecistectomía laparoscópica en Sau Paulo. El artículo 8 incluyó 50 pacientes para instrumentación posterior de la columna para corrección de escoliosis en pacientes de ambos sexos adolescentes relocalizado en Francia. El artículo 10 incluyó pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor; cirugía colorrectal pacientes caracterizados ASA I y II en un hospital de tercer nivel en Francia.

### **Tipos de intervención:**

Todos los estudios compararon ketamina en infusión o en bolo, las dosis y la división por grupos se presenta en la tabla 9. Esto fue después de la exclusión de los estudios en pacientes sanos como se describió previamente

### **Desenlace primario**

En los grupos en donde se administró Ketamina, estudios 1 y 3, 6 las dosis de morfina de rescate fueron menores en comparación a placebo o a dosis alta de remifentanil. El estudio 10 incluso reportó menores dosis de morfina de rescate en el grupo que utilizó bolo de ketamina más infusión. Mientras los estudios 4 y 7 no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre sus grupos.

### **Desenlace secundario**

El estudio 1 reportó menores valores en la EVA en el POP comparado con el grupo de dosis alta de remifentanil, así como los estudios 5 y 6 comparados con placebo. En el estudio 4, si bien no se reportaron los valores crudos, no hubo diferencia significativa entre los grupos.

Ningún estudio reportó efectos adversos para ninguno de los grupos estudiados.

**Tabla 9.** *Resultados ajustados, dosis y esquemas de tratamiento*

Número	Número de pacientes	Dosis y esquemas	Resultados ajustados (análisis multivariados o regresiones...)
1	75	<p>75 divididos en 3 grupos de 25 Inducción de anestesia igual para todos los grupos y mantenimiento anestésico así:</p> <p>Grupo 1: RL Remifentanil dosis 0.05 mg/kg/m Grupo 2: RH Remifentanil dosis 0.3 mg/kg/m Grupo 3: KRH Remifentanil 0.3 mg/kg/m + Ketamina 5 mg/kg/m</p>	<p>1. Intervalo de tiempo entre posoperatorio y requerimiento de analgésico de rescate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo 1: 52.1 ± 27</li> <li>- Grupo 2: 39.6 ± 18.4*</li> <li>- Grupo 3: 51.6 ± 26.7</li> </ul> <p>2. Dosis de morfina de rescate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo 1: 9.6 ± 14.3</li> <li>- Grupo 2: 25.2 ± 18.7 * (Vs. Grupo 1)</li> <li>- Grupo 3: 16.8 ± 21.4</li> </ul> <p>3. Escala verbal numérica (0-10) en las primeras 24 horas del POP</p> <p><b>6 horas POP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo 1: 2.2 ± 1.1</li> <li>- Grupo 2: 2.9 ± 1.3 * (vs. GI y G II)</li> <li>- Grupo 3: 2.0 ± 0.8</li> </ul> <p><b>24 horas POP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo 1: 1.2 ± 0.5</li> <li>- Grupo 2: 2.0 ± 1.5 * (vs. GI y G II)</li> <li>- Grupo 3: 1.0 ± 0.5</li> </ul>
3	90	<p>90 pts aleatorizadas en 3 grupos, igual manejo anestésico llevadas a HAT.</p> <p>GI: Placebo ssn GII: Ketamina bolo de 0.5 mg/kg 15 min antes de incisión + inf 5 mcg/kg/min hasta el cierre de piel GIII: 1 gr paracetamol IV 15 min antes de la incisión</p>	<p>1. Dosis de morfina de rescate en mg (24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo I: 73.03 ± 22.4*</li> <li>- Grupo II: 35.3 ± 13.7*</li> <li>- Grupo III: 48.5 ± 12.4*</li> </ul> <p>2. Escala satisfacción (1-4: 1= pobre 4= excelente) Proporción de pacientes en categoría 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GI: 44%</li> <li>- GII: 92.3% *</li> <li>- GIII 84.6% *</li> </ul>
4	34	<p>34 pacientes 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GI: Ketamina bolo 0.5 mg/kg + inf 4 mcg/kg/min hasta el cierre de piel</li> <li>- GII: Bolo placebo (ssn)</li> </ul>	<p>1. Dosis de morfina de rescate en mg/kg de peso del pt (24h)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo K: 1.57 ± 0.56</li> <li>- Grupo P: 1.6±0.53</li> </ul> <p>2. Escala verbal numérica</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa entre EVA de los 2 grupos</p>

Número	Número de pacientes	Dosis y esquemas	Resultados ajustados (análisis multivariados o regresiones...)
5	54	54 pacientes aleatorizados en 2 grupos: - GII: Ketamina antes de incisión desde 0.7 mg/kg y aumentaba o disminuía en 0.2 mg/kg en cada paciente sí analgesia era efectiva EVA < 3 o inefectiva EVA > 3 - GII: Igual volumen en ssn	1. EVA - GI: 3.6 ± 1.4 con p < 0.01 - GII: 5.5 ± 1.3
6	40	40 pts ASA aleatorizadas en 2 grupos - GI Ketamina bolo 0.3 mg/kg + inf 3 mcg/kg/min - GII: placebo ssn en igual volumen	1. GII 3.2-6.2 2. Consumo de morfina durante las primeras 3 horas POP - GI 6 mg - GII 9 mg. 2. EVA desde POP inmediato hasta 7 horas POP significativamente mayor en grupo control (p < 0.05) GI 1.8- 4.2
7	56	56 pts Aleatorizados en 2 grupos - GI: Remifentanil 0.4 mcg/kg/min + ketamina 5 mcg/kg/min - GII: Remifentanil 0.4 mcg/kg/min + ssn	1. Intervalo de tiempo entre posoperatorio inmediato y 1er requerimiento de analgésico de rescate (min) - GI: 18 - GII: 15 2. Dosis de morfina de rescate en mg y desviaciones estándar durante las primeras 24 h POP - Grupo 1: 27.4 (18.3) - Grupo 2: 27.7 (12.9)
8	50	50 pts aleatorizados 2 grupos: -G I: Ketamina bolo 0.2 mg/kg + infusión 0.15 mg/kg/hora GII: Ketamina igual dosis +magnesio 50 mg/kg/30min + infusión 8 mg/kg/hora hasta extubación	1. EVA (0-10) No reporta diferencia estadísticamente significativa 2. ESCALA DE SATISFACCIÓN (0-100) - GI: 70% en la 1ra noche - GII: 80% en la 1ra noche 3. Dosis de Morfina hora 24 POP - GI: 44.6 ± 19.7 - G II: 32.03 ± 14.5
10	75	75 pacientes aleatorizados en 3 grupos - GI: Ketamina infusión 0.05 mcg/kg/min - GII: Remifentanil 0.4 mcg/kg/min -GIII: Remifentanil 0.4mcg/kg/min + Ketamina bolo 0.5 mg/kg seguido de infusión	1. Consumo total de morfina 48 horas mg - GI: 68 (50; 91) - GII: 86 (59; 109) -GIII: 62 (48; 87)



Número	Número de pacientes	Dosis y esquemas	Resultados ajustados (análisis multivariados o regresiones...)
		5mcg/kg/min hasta el cierre de la piel	

Fuente Autora 2016

En las tablas 10 y 11 se incluyen los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos

**Tabla 10.** *Criterios de inclusión de los artículos*

Criterios de inclusión de los artículos
<p>Ensayos clínicos realizados en pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico de hiperalgesia secundaria a la administración de remifentanil sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. Pacientes sometidos a diferentes procedimientos anestésicos y quirúrgicos con remifentanil y/o ketamina y en quienes se evaluó la escala de dolor en el POP</p> <p>Medicamentos diferentes a la Ketamina paracetamol o placebo se utilizaron para el manejo del dolor</p> <p>Estudios que incluyan pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y anestésicos con remifentanil (para la inducción o el mantenimiento) que evalúen escalas de dolor posoperatorio, efectos adversos como la hiperalgesia inducida por remifentanil o requerimiento de ketamina como analgésico para el tratamiento de síntomas derivados de la hiperalgesia inducida por remifentanil.</p> <p>- Estudios en los que se incluyeron pacientes tratados con antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina.</p>

Fuente Autora 2016

**Tabla 11.** *Criterios de exclusión de los artículos*

Criterios de exclusión de los artículos
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Además de remifentanil, también se administraron otros opioides para la inducción o mantenimiento de la anestesia.</li> <li>2. Población no corresponde a la población objeto del estudio que se refiere a los pacientes en el escenario quirúrgico.</li> <li>3. Los datos de estudios en humanos, embarazadas, lactantes o niños sanos, resúmenes, cartas o comentarios.</li> </ol>

## 10 Discusión

El remifentanil es un analgésico opioide con múltiples aplicaciones e indicaciones en el escenario quirúrgico y anestésico, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, es el opioide más utilizado para el mantenimiento anestésico en nuestro medio, sin embargo su uso cada vez mayor ha permitido evidenciar un incremento proporcional en las tasas de efectos adversos, entre los que se encuentran principalmente la hiperalgesia inducida por opioides y la tolerancia aguda a estos fármacos.

La hiperalgesia inducida por remifentanil se describe como la patología secundaria al aumento en la sensibilización de receptores que genera un aumento en la sensibilidad al dolor secundario a diferentes estímulos. Esta situación dificulta el tratamiento del dolor agudo posoperatorio en muchos pacientes aumentando la tasa de complicaciones, la estancia hospitalaria y el consumo de otro tipo de opioides y de analgésicos para el tratamiento del dolor agudo con la consecuente elevación en la incidencia de diferentes efectos adversos que se puedan relacionar con dichos analgésicos.

Se han planteado múltiples estrategias terapéuticas para el tratamiento de estos síntomas, entre las que se destaca el uso de antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina que a la luz de la evidencia es un fármaco efectivo para la prevención y el tratamiento de la hiperalgesia.

Se encontraron 9 estudios publicados en los últimos 10 años que proponen a la ketamina como una estrategia útil y efectiva el tratamiento de la hiperalgesia inducida por el uso de remifentanil.

Los resultados encontrados en los diferentes estudios demuestran que en diferentes poblaciones sometidas a diversos procedimientos quirúrgicos y anestésicos que incluían la administración de remifentanil tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico la ketamina fue útil para disminuir las escalas de calificación del dolor postoperatorio en diferentes momentos de este, además de disminuir de forma significativa las dosis requeridas de morfina como analgésico opioide de rescate para el manejo del dolor postoperatorio.

Entre los escenarios quirúrgicos en los que se demostró la utilidad de la ketamina se encuentran la cirugía laparoscópica ginecológica (histerectomía), colecistectomía laparoscópica, cirugía de columna para corrección de escoliosis idiopática, y cirugía abdominal mayor (colectomía), entre otros.

Sin embargo en 2 estudios, uno realizado en pacientes adolescentes sometidos a corrección de escoliosis idiopática en la Universidad de Ontario, Canadá, bajo anestesia general el efecto benéfico de la ketamina para disminuir las dosis requeridas de morfina en el transoperatorio no logró ser demostrado. Los autores atribuyen estos resultados a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se presentan en la población pediátrica.

En el segundo estudio en el que no se logró demostrar la efectividad de la ketamina para disminuir las dosis requeridas de morfina postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica los autores concluyen que la razón de estos hallazgos es que se utilizaron altas dosis de morfina como analgesia de transición antes de suspender el mantenimiento anestésico con el remifentanil y deducen que esto puede enmascarar la hiperalgesia en estos pacientes.

Existen así mismo diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados con esta condición, y la lectura y el análisis de los diferentes estudios permiten dilucidar algunos de estos mecanismos.

Primero es importante diferenciar la hiperalgesia de la tolerancia aguda a los opioides, condiciones que se presentan de forma frecuente después de la administración de analgésicos opioides y que constituyen uno de sus principales efectos adversos que limita su uso en varias poblaciones. Se propone que la tolerancia aguda se desarrolla por activación de antagonistas NMDA, la inactivación de los receptores peptídicos mu ( $\mu$ ) de los opioides y el aumento de la secreción de dinorfinas y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en el asta dorsal de la médula espinal.

La sensibilización y el desarrollo concomitante de la tolerancia aguda a los opioides hacen parte de los mecanismos propuestos para el desarrollo de la hiperalgesia inducida por remifentanil. Por esto fármacos como la ketamina, antagonista de los receptores NMDA ha sido útil para el tratamiento de estas condiciones y fue posible demostrar en los diferentes estudios que su uso tanto en bolo como en infusión concomitante durante la administración de remifentanil en el intraoperatorio disminuyó significativamente las puntuaciones de dolor posoperatorio así como los requerimientos de analgésicos en el posoperatorio incluso en valores de hasta el 40%. También se logró demostrar que la infusión intraoperatoria de ketamina es eficaz para atenuar la respuesta hiperalgésica inducida por remifentanil cuando las dosis del remifentanil requeridas son altas. Adicionalmente, se logró demostrar que la infusión de ketamina es suficiente para atenuar diferentes respuestas de sensibilidad al tacto y de hiperalgesia inducida por remifentanil.

En otro tipo de estudios se han propuesto diferentes estrategias farmacológicas para el manejo de la hiperalgesia sin embargo después de revisar la literatura actual es posible concluir que la ketamina es un fármaco costo efectivo que no genera efectos adversos importantes adicionales en los pacientes por lo que su utilidad clínica es muy amplia especialmente sí se compara con fármacos como la dexmedetomidina, la clonidina, el xenón, el óxido nitroso y el propofol entre otros.

Adicionalmente los beneficios sobre las puntuaciones de dolor posoperatorio y sobre la disminución en el requerimiento de diferentes analgésicos incluidos los opioides para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio han demostrado ser mayores con la ketamina que con otros analgésicos.

Sin embargo es importante recalcar que la evidencia disponible no es suficiente para dar una recomendación contundente acerca del uso de este fármaco pero los hallazgos encontrados permiten recomendar su uso tanto por su efectividad para el tratamiento de estas limitantes condiciones como por la baja incidencia de efectos adversos relacionados con su administración además de su bajo costo.

## 11 Conclusiones

- La ketamina puede ser una estrategia útil y efectiva para el tratamiento de la hiperalgesia inducida por el uso de remifentanil.
- La ketamina logra disminuir de forma efectiva las puntuaciones de la escala verbal análoga para la calificación del dolor tanto en el postoperatorio inmediato como incluso hasta 24-48 horas después de su administración y así mismo es efectiva para disminuir las dosis necesarias de analgésicos opioides como la morfina para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.
- La ketamina es un tratamiento efectivo para la hiperalgesia en diferentes poblaciones sometidas a diversos procedimientos quirúrgicos y anestésicos que incluyen la administración de remifentanil tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico.
- Hacen falta más estudios clínicos para determinar la dosis más efectiva de la ketamina para el tratamiento de la hiperalgesia por remifentanil, así como si es más efectiva la dosis en bolo y/o en infusión.

## **12 Recomendaciones**

La ketamina es un fármaco costo efectivo que no genera efectos adversos adicionales en los pacientes por lo que su utilidad clínica es amplia en especial si se compara con otros fármacos como la clonidina, dexmedetomidina, el xenón, el óxido nitroso y el propofol entre otros.

Adicionalmente los beneficios sobre las puntuaciones de dolor posoperatorio y sobre la disminución en el requerimiento de diferentes analgésicos incluidos los opioides para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio han demostrado ser mayores con la ketamina que con otros analgésicos.

Sin embargo la evidencia disponible es insuficiente para dar una recomendación contundente acerca del uso de este fármaco.

El estudio presenta múltiples limitaciones como por ejemplo que no fue posible homogeneizar los resultados y que la calidad de los estudios incluida en esta revisión fue limitada, por lo cual, no fue posible utilizar métodos analíticos como meta-análisis y exploración de heterogeneidad.

### 13 Referencias bibliográficas

1. Lee M. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14:145-161
2. Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009; 12:679-684
3. Kim, et al. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Frontiers in pharmacology*. May 2014. Article 105.
4. Angst, M.S., and Clark, J.D. Opioid - induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006, 104, 570–587.
5. Benyamin R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11: S105-S120.
6. Hang L. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanil based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13195
7. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 106, 49–57.
8. Bowdle, T.A, et al. A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesthesia and analgesia* 1996. 83, 1292–1297.
9. Fletcher D. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 112 (6): 991–1004 (2014)



10. Lee M. Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine infusion on acute postoperative pain after remifentanil-based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol* 2014 March 66(3): 222-229
11. White PF. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119–36.
12. De Kock MF. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Practice Res Clinical Anaesthesiology* 2007; 21: 85–98.
13. Oye I. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D aspartate receptors. *Journal of Pharmacology Experiment Therapies* 1992; 260: 1209–13.
14. Low Y. Opioid induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Medical Journal* 2012; 53(5) 357-365
15. Yalcin N. A Comparison of Ketamine and Paracetamol for Preventing Remifentanil Induced Hyperalgesia in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy 2012; 9(5):327-333. doi: 10.7150/ijms.4222
16. McNicol E. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1199–1213
17. Rakhman E. Repeated and Escalating Preoperative Subanesthetic Doses of Ketamine for Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Tumor Resection: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clinical Therapeutics*/Volume 33, Number 7, 2011.
18. Larry F. C. Opioid-induced Hyperalgesia in Humans: Molecular Mechanisms and Clinical Considerations. (*Clin J Pain* 2008; 24:479–496).

19. Loftus R. Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:639 – 46
20. Rakhman E. Repeated and Escalating Preoperative Subanesthetic Doses of Ketamine for Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Tumor Resection: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clinical Therapeutics/Volume* 33, Number 7, 2011.
21. Bell R. Ketamine as Adjuvant to Opioids for Cancer Pain. A Qualitative Systematic Review. Vol. 26 No. 3 September 2003 *Journal of Pain and Symptom Management*
22. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
23. Liu Y. The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanil-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: a meta-analysis. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* June 2012: 653-667.
24. González J. Revisión sistemática y metanálisis (II): evaluación crítica de la revisión sistemática y metanálisis. *Evid Pediatr.* 2008; 4: 19  
[http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_1/pdf/2008\\_vol4\\_numero1.19.pdf](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/pdf/2008_vol4_numero1.19.pdf)
25. Hong B. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology* 2011 September 61(3): 238-243

26. Ganne O. Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanil-based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 426–430.
27. Joly V. Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147–55
28. Xiaoping Gu. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Molecular Pain* 2009, 5:76.
29. Guerra J. Las revisiones sistemáticas, niveles de evidencia y grados de recomendación. Grupo MBE Sevilla, integrado en la Red Temática de Investigación sobre Medicina Basada en la Evidencia (Expediente FIS: G03/090) Actualización 24/10/2003.
30. Manrique R. Preparando una propuesta de investigación. Pag 166-171. *Fundamentos de salud pública, Tomo III. Epidemiología básica y principios de investigación. CIB segunda edición 2006*
31. EQUATOR NETWORK: Enhancing the Quality and Transparency Of health Research <http://www.equator-network.org/>.
32. [http://www.scielo.cl/fbpe/img/ijmorphol/v33n1/art54\\_f2.jpg](http://www.scielo.cl/fbpe/img/ijmorphol/v33n1/art54_f2.jpg)