EFICACIA DE KETAMINA EN MONOTERAPIA COMO TERAPIA ANALGÉSICA PARA DOLOR NEUROPÁTICO DE DIFÍCIL MANEJO VERSUS OPIOIDES EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS.

Bilena Molina Arteta 1,2 Santiago Tellez Buitrago 1,2

1. Departamento Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E
2. Departamento Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA MEDICINA DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

EFICACIA DE KETAMINA EN MONOTERAPIA COMO TERAPIA ANALGESICA PARA DOLOR NEUROPÁTICO DE DIFÍCIL MANEJO VERSUS OPIOIDES EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS.

PRESENTADO POR

SANTIAGO TÉLLEZ BUITRAGO

SANTIAGOTEBU@UNISABANA.EDU.CO

ORCID.ORG/0009-0007-5915-1160

INVESTIGADOR PRINCIPAL - TUTOR METODOLÓGICO

BILENA MOLINA ARTETA

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA E.S.E

DEPARTAMENTO MEDICINA DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

Resumen ejecutivo

Problema y pregunta de investigación

El dolor neuropático oncológico ocasionalmente es refractario a terapias de primera línea como los antidepresivos tricíclicos, antidepresivos atípicos, anticonvulsivantes, gabapentinoides u opioides, convirtiéndose en un escenario desafiante y difícil de controlar. La carga sintomática, deterioro de la calidad de vida y la morbilidad hacen de este síntoma un reto significativo para el personal de salud. En la búsqueda de mejorar las terapias dirigidas a tratar este tipo de dolor, se ha postulado a la ketamina como una medicación prometedora. Este medicamento es altamente lipofílico y a dosis subanestésicas, es también utilizado en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y postraumático. Esto a raíz de su actividad como antagonista del receptor NMDA, inductor de síntesis y liberación de óxido nítrico y unión con receptores opioides tipo Mu que incrementa la efectividad de la señalización inducida por opioides. Aunque la ketamina usualmente se encuentra descrita como un analgésico adyuvante de los opioides para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio y del crónico por cáncer, existen pocos estudios clínicos que demuestren claramente la eficacia de la Ketamina en monoterapia comparada con opioides en el dolor neuropático por cáncer. De modo que la presente revisión sistemática pretende responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia analgésica de la ketamina en monoterapia comparada con opioides en pacientes oncológicos con dolor neuropático de difícil manejo?

Objetivo general

Comparar la eficacia analgésica de la ketamina en monoterapia versus opioides en pacientes oncológicos con dolor neuropático de difícil manejo.

Materiales y métodos

A través de una revisión sistemática de la literatura incluyendo artículos publicados desde el 1 de enero del 2010 hasta diciembre del 2022 se plantea identificar la eficacia de la ketamina versus opioides en el manejo del dolor neuropático de difícil manejo en pacientes con cáncer. Se incluirán en la búsqueda artículos publicados en revistas indexadas tipo ensayo clínico de ketamina en comparación con opioides, en inglés, español o portugués, excluyendo aquellos estudios in vitro o que se traten de estudios experimentales en animales. Para la selección de los artículos se realizará inicialmente una selección por título y resumen, posteriormente los dos autores leerán el artículo completo y seleccionarán los artículos relevantes para la revisión. Un tercer evaluador participara en caso de no consenso entre los dos revisores principales. Se extraerán los datos de cada uno de los artículos para llevar a cabo, primero el análisis de calidad y después el análisis de correlación de estos teniendo en cuenta las variables deseadas y los parámetros del manual Cochrane para revisiones sistemáticas.

Impacto esperado

Reconocer la eficacia de la utilización de la Ketamina en monoterapia para el tratamiento del dolor neuropático de difícil manejo en pacientes con cáncer y poder contar con información relevante de una revisión sistemática y/o un metaanálisis que puedan de manera futura ser útiles para establecer guías de manejo basadas en las características propias de la población adulta con cáncer avanzado que padece de dolor neuropático de difícil manejo e impacta de manera negativa su calidad de vida y morbilidad.

Palabras clave

Ketamina, Opioide, Esquema de Medicación, Neuralgia, Cáncer, Analgesia.

Key words

Ketamine, Opioids, Drug administration, Neuropathic, Cancer, Analgesia.

ESTRUCTURA DEL PRINCIPAL DEL PROTOCOLO

Planteamiento del problema y pregunta de investigación

En reconocimiento a la importancia de identificar el dolor neuropático, la última Clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) del dolor crónico para la Clasificación Internacional de enfermedades (ICD-11) identifica códigos específicos para el dolor crónico neuropático por cáncer (dolor neuropático causado por un tumor), así como el dolor neuropático causado por tratamientos, como la quimioterapia o radioterapia [1]. La guía de la IASP enfatiza la importancia de un diagnóstico correcto del dolor en el cáncer para que el tratamiento personalizado (incluidos analgesia, terapias contra el cáncer, cirugía y medicamentos no farmacológicos, intervenciones) pueden optimizar los resultados del dolor [1,2] La etiología del dolor neuropático relacionado con el cáncer es diversa, se subdivide convencionalmente en dolores relacionados con el tumor y relacionados con el tratamiento [3,4]. No todo el dolor en el paciente con cáncer está relacionado con la enfermedad, también se pueden presentar manifestaciones dolorosas por comorbilidades asociadas, particularmente en pacientes mayores. Aproximadamente dos tercios del dolor neuropático en pacientes con cáncer está relacionado con el tumor, alrededor del 20% se debe al tratamiento contra el cáncer y el 10-15% a enfermedades comórbidas [5]. Sin embargo, cuando se incluye el dolor neuropático-nociceptivo, aproximadamente el 40% de los pacientes con cáncer se ven afectados por el dolor neuropático [6]. Un estudio de 2012 encontró que el dolor neuropático por cáncer se asoció con tratamientos oncológico-prolongados, mayores requisitos analgésicos (incluidos opioides fuertes y analgésicos adyuvantes) y un estado funcional reducido que aquellos con dolor nociceptivo exclusivo.

Los pacientes con dolor neuropático también informaron un empeoramiento físico, cognitivo, y problemas de interacción social [6,7].

La Ketamina se utiliza desde últimas décadas como manejo analgésico en las condiciones de dolor neuropático refractario: neuropatía postherpética, la neuralgia del trigémino y dolor relacionado por cáncer [8]. Modula el dolor neuropático refractario que previamente requirió dosis escalonadas de opioides [9], logrando una disminución gradual de los opioides y posteriormente un seguro retiro de la Ketamina en infusión endovenosa [10,11].

Dentro de la literatura, existe un número de estudios exitosos con la infusión de Ketamina en pacientes adultos con dolor neuropático oncológico no controlado [12], por ejemplo, Wick JY en el 2014, realizó un artículo en línea que evaluó el tratamiento del dolor crónico por cáncer, afirmando que los datos disponibles apoyan el uso de Ketamina en el tratamiento del dolor por cáncer refractario. Además, la adición de una dosis baja de Ketamina a la analgesia con morfina controlada por el paciente demostró mejoría en el tratamiento del dolor [13].

Es por esto por lo que el presente artículo se considera de gran impacto y puede aportar para estudios advenideros de manera positiva, ya que en la actualidad la Ketamina no cuenta con indicación INVIMA para el tratamiento de dolor neuropático de difícil manejo por cáncer. En el momento en Colombia, el uso de Ketamina es considerado *off label* [14]. De modo que el objetivo principal del presente estudio es evaluar la utilidad de la Ketamina en monoterapia en la modulación analgésica de dolor neuropático de difícil manejo en pacientes con cáncer comparado con el manejo analgésico con opioide.

Justificación

En los pacientes con cáncer avanzado, el dolor neuropático refractario es desafiante cuando no modula con medidas de primera línea como los anti neuropáticos o los opioides [3], convirtiéndose en una situación compleja para el personal de salud y para la calidad de vida de los pacientes [15]. El *wind-up* en el asta dorsal de la médula espinal y la sensibilización central, son consecuencia de impulsos nociceptivos persistentes desde la periferia, mediados por la activación de los receptores NMDA, implicados en el desarrollo de tolerancia a los opioides, cronificación del dolor, desarrollo de hiperalgesia y alodinia. La Ketamina antagoniza estos receptores, modulando esta situación [16]. La Ketamina se utiliza desde últimas décadas como manejo analgésico en las condiciones de dolor neuropático refractario: neuropatía postherpética, la neuralgia del trigémino y dolor relacionado por cáncer [8]. Modula el dolor neuropático refractario que previamente requirió dosis escalonadas de opioides [9] y logrando una disminución gradual de su consumo [11].

La mayoría de los estudios y artículos que se encuentran en la literatura analizan la eficacia de la Ketamina en el contexto del dolor crónico no relacionado con el cáncer y sólo unos pocos evalúan la eficacia de la Ketamina en el dolor crónico por cáncer y también enfatizar que dichos estudios sustentan el uso de Ketamina como adyuvante y no como monoterapia. [17,18], de modo que esta investigación busca definir la eficacia analgésica de la administración endovenosa de Ketamina en monoterapia comparado con opioides endovenosos en pacientes oncológicos con dolor neuropático de difícil manejo y también evaluar su efectividad en disminuir las escalas numéricas de dolor y mejoría de calidad de vida.

Marco teórico

La Ketamina fue sintetizada por primera vez en 1962 por Calvin Stevens en Parke-Davis Co (ahora Pfizer) como un anestésico alternativo a la fenciclidina. Fue utilizado por primera vez en seres humanos en 1965 por Corssen y Domino y se introdujo en la práctica clínica en 1970 [19]. La Ketamina se describe con frecuencia como una "droga única" porque muestra efectos hipnóticos (que producen sueño), analgésicos (alivia el dolor) y amnésicos (pérdida de memoria a corto plazo); Ningún otro fármaco utilizado en la práctica clínica produce estos tres importantes efectos al mismo tiempo [20]. La Ketamina es una arilcicloalquilamina que existe como isómeros S (+) y R (-) y comúnmente se comercializa como una mezcla racémica de los dos. La Ketamina S (+) aislada, que actualmente no está disponible en los Estados Unidos pero que se comercializa en otras partes del mundo, tiene una mayor afinidad por el sitio de unión de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y produce 3 a 4 veces mayor potencia anestésica que el isómero R (-). El receptor NMDA es un canal dependiente de ligando cuyo principal agonista es el glutamato, el neurotransmisor excitatorio predominante en el SNC. Cuando este receptor es inhibido, disminuye la actividad neuronal además juega un papel importante en la cognición, dolor crónico, tolerancia a los opioides y regulación del estado de ánimo[21]. Es considerado el principal receptor implicado en los fenómenos de sensibilización central y wind-up [22]. Tiene interacción con los receptores opioides, nicotínicos, muscarínicos, dopaminérgicos y los canales de calcio dependientes de voltaje [23]. Cuando se usa intra operatoriamente, el isómero S (+) se asocia con menos estimulación cardíaca, menos actividad motora espontánea, mejor analgesia, recuperación más rápida, menos efectos secundarios psicotomiméticos y una menor incidencia de delirium. El uso más reciente de Ketamina ha sido como antidepresivo y control de dolor nociplástico [23], sobre

todo en casos de difícil manejo, los estudios en ratones han demostrado que el isómero R (-) es más potente y con menos efectos secundarios que el isómero S (+) [24].

Al ser un fármaco Hidro y Liposoluble, la Ketamina se puede administrar de forma segura a través de múltiples vías: intravenosa (IV), intramuscular (IM), oral, nasal, rectal, subcutánea y epidural. La administración intravenosa tiene una biodisponibilidad del 100% y se considera la vía de administración ideal. Sin embargo, en ciertos entornos, como emergencias o con pacientes que no cooperan, la Ketamina IM se usa comúnmente y tiene solo una biodisponibilidad ligeramente menor del 93% [7].

Las otras vías de administración se utilizan con menor frecuencia, se consideran, como opciones factibles. La Ketamina intraósea, por ejemplo, tiene un inicio anestésico ligeramente más lento en comparación con la administración intravenosa, pero puede usarse en situaciones de emergencia. La Ketamina también se puede administrar por vía intranasal, aunque tiene una biodisponibilidad más baja de aproximadamente el 45% y puede variar según la cantidad absorbida a través de la mucosa nasal y la cantidad ingerida. Debido al extenso metabolismo de primer paso de la Ketamina, las formulaciones rectal y oral tienen una biodisponibilidad limitada con concentraciones relativamente altas del metabolito activo (pero menos potente) la Norketamina. Históricamente, estas vías se utilizan con poca frecuencia en humanos, aunque se están haciendo cada vez más esfuerzos para desarrollar formulaciones orales y sublinguales adecuadas, dado el reciente paso hacia el uso de Ketamina en dosis subanestésicas para el dolor y la depresión en el ámbito ambulatorio [24].

Numerosos estudios han tratado de desentrañar las múltiples formas en que la Ketamina ejerce sus acciones. Mion y Villevieille revisaron los conocimientos actuales [25]. La Ketamina se utiliza en gran medida y de forma segura en anestesia, tanto en entornos

prehospitalarios como hospitalarios, según lo revisado por Marland et al. El hecho de que puede administrarse por diferentes vías (IM, IV o incluso, aunque raramente, por vía oral), sin generar depresión respiratoria, no siempre necesita intubación orotraqueal y soporte respiratorio, que puede utilizarse en pacientes con el estómago lleno hacen que este fármaco sea muy atractivo para la anestesia en entornos difíciles como en el campo de batalla. Algunos de los efectos adversos pueden reducirse mediante la combinación con otros fármacos. Sin embargo, la anestesia disociativa induce signos que pueden ser malinterpretados por personal no entrenado [26,27].

Debido a la alta solubilidad en lípidos de la Ketamina y la unión a proteínas relativamente limitada, el cerebro la absorbe rápidamente y la redistribuye, con una vida media de distribución de sólo 10 a 15 minutos. La Ketamina tiene un gran volumen de distribución de casi 3 L/kg. Una vez en el cuerpo, la Ketamina se metaboliza en el hígado a varios metabolitos. Es de destacar que el metabolismo a través de los sistemas de citocromos forma el metabolito activo la Norketamina, que retiene la actividad anestésica, pero a un tercio de la potencia de la Ketamina. Los conjugados y metabolitos inactivos de la Ketamina se excretan por vía renal, y la vida media de eliminación es de 2-3 horas [25,28].

Estado del arte

En una revisión de la literatura realizada por Armeana Olimpia y colaboradores de 2015 [29], menciona que algunos investigadores como Lauretti, Ishizuka, Blonk entre otros, lograron evaluar por medio de estudios observacionales, descriptivos y analíticos, la eficacia y seguridad de la Ketamina en el manejo del dolor oncológico [30], al igual que Schwartzman y colaboradores que por medio de un ensayo clínico controlado demostraron los efectos beneficiosos de la Ketamina en la reducción de las puntuaciones de dolor en comparación

con el placebo [12]; pero, así como ellos, también se encuentra evidencia contradictoria respecto al beneficio adicional para la disminución del dolor en pacientes oncológicos, como lo referido por Janet Hardy y colaboradores, que por medio de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado, comparó en 149 pacientes, la eficacia de la Ketamina subcutánea frente a placebo, cuando esta era añadida a opioides y coadyuvantes analgésicos, en el tratamiento del dolor por cáncer crónico no controlado, en donde al final no se demostró un beneficio añadido [31].

Objetivos

Objetivo general

- Comparar la eficacia del uso de ketamina en monoterapia vs opioides como estrategia analgésica, medido por escala visual análoga del dolor o escala numérica del dolor, en pacientes oncológicos con dolor neuropático de difícil manejo.

Objetivos específicos

- Evaluar resultados adicionales como tiempos efectivos de bomba PCA (analgesia controlada por paciente), consumo de morfina u otros opioides, calidad de vida, estado de ánimo y resultados adversos (como ejemplo, alucinaciones, náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, etc.).
- Plantear recomendación/es de uso de ketamina en dolor neuropático en pacientes oncológicos basados en la revisión sistemática y metaanálisis y el análisis por subgrupos a través del sistema de graduación GRADE.

Procedimientos del estudio

1. Formulación de la pregunta de investigación.
2. Planificación de metodología y de la estrategia de búsqueda.
3. Selección de artículos de acuerdo con los criterios de elegibilidad.

- Selección de artículos pareada de dos investigadores.

4. Extracción de datos de los artículos seleccionados.

- Los dos investigadores extraen datos los artículos seleccionados.

5. Evaluación de calidad de los artículos seleccionados.

- Los dos investigadores evalúan calidad de los artículos seleccionados
- Un tercer evaluador participara en caso de no consenso entre los dos revisores principales

6. Análisis cualitativo de la síntesis de resultados.
7. Análisis cuantitativo de la síntesis de resultados (Metaanálisis).

Lo anterior teniendo en cuenta las variables deseadas y los parámetros del manual Cochrane para revisiones sistemáticas.

Metodología

Diseño del estudio

Es una Revisión sistemática de la literatura más metaanálisis. La revisión empleó estándares mínimos descritos en *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Esta revisión busca desarrollar la pregunta de investigación que usará estrategia PICOT que consistirá en la Población: adultos con dolor neuropático de difícil control por

cáncer, Intervención: Ketamina en monoterapia, Comparación: uso de opioides y Desenlace: mejoría analgésica del dolor neuropático de difícil manejo, Tiempo: desde el 1 de enero del 2010 hasta diciembre del 2022.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos controlados aleatorios originales publicados en una revista revisada/indexada por pares.
- Artículos publicados desde el 1 de enero del 2010 hasta diciembre del 2024. Incluye pacientes mayores de 18 años.
- Artículos en cualquier idioma.
- Artículo con uso de ketamina como tratamiento estándar en monoterapia como intervención bien descrita y caracterizada comparado con tratamiento con opioides sin restricciones de tiempo de intervenciones, dosis y ruta de administración.

Criterios de exclusión

- Dolor agudo, posquirúrgico o intraoperatorio.
- Tipos de publicación tales como editoriales, cartas, comentarios, libros / capítulos de libros, actas de congresos/resúmenes.

Estrategia de búsqueda

Los encabezados de temas médicos (MeSH) relacionados se utilizaron para buscar en bases de datos (Pubmed, Medline, Scielo, Cochrane, Embase, Google Scholar). Utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: *ketamine OR controlled clinical trial OR randomized OR Opioids OR drug therapy OR randomly OR trial OR groups NOT (animals) AND neuropathic*

Extracción de datos

Dos revisores extraen los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Para garantizar la coherencia, los datos extraídos se compararán y discutirán entre los revisores. Se removerán los resultados duplicados y poder obtener estudios potencialmente relevantes.

Evaluación de calidad y análisis por cada objetivo específico

Todos los proyectos de investigación institucionales que sean aprobados por el Comité de Ética e Investigaciones del INC y la Universidad de La Sabana serán cubiertos por el sistema de monitoria a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre. Los datos relevantes eran extraídos por dos de los revisores (Dra. Molina y Dr. Tellez) incluyendo características del estudio como (primer autor, fecha publicación, tipo de estudio) detalles de los participantes (genero, edad, tamaño de muestra), detalles de la intervención (tratamiento de intervención, comparación de tratamiento, ruta de administración), resultados (desenlaces primarios, secundarios y eventos adversos) e información relacionada con el riesgo de sesgo. Los dos revisores evaluaran de forma independiente cada ensayo controlado aleatorio (ECA) utilizando la Herramienta de riesgo de sesgo 2 de la Colaboración Cochrane (RoB2). Un tercer evaluador participara en caso de no consenso entre los dos revisores principales.

Plan de análisis por cada objetivo específico

A través de la herramienta de software *RevMan* 5.4 se realizará el metaanálisis. Se establecerán medidas de resumen, para las variables categóricas se hará una estimación de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calculará de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviaciones estándar y rangos intercuartílicos).

La búsqueda se presentará en diagrama de las pautas PRISMA. Como objetivo de la elaboración de un metaanálisis para determinar una medida estandarizada del efecto que permita describir y representar los efectos clínicos, se utilizará el riesgo relativo (RR) para analizar los resultados dicotómicos. La diferencia de medias (DM) se utilizará para analizar los resultados continuos con la misma unidad. De lo contrario, se utilizará la diferencia de medias estandarizada (DME). La incertidumbre se expresará con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad se medirá utilizando la estadística I^2.

Se usará el modelo de efectos aleatorios (MEA). La heterogeneidad se explorará más a fondo utilizando la meta regresión con eliminación hacia atrás para analizar las asociaciones entre el efecto del tratamiento y las características de los participantes. Se utilizará un gráfico en embudo para examinar el potencial sesgo de publicación. Cuando no sea posible realizar un metaanálisis, los resultados se describirán cualitativamente en el texto. Se estima poder lograr en base a los resultados de los estudios seleccionados y la certeza de la evidencia, desarrollar a través del sistema (GRADE) una graduación y recomendaciones a partir de los datos estadísticos arrojados por el metaanálisis.

Análisis de subgrupos

Si los datos de los estudios son suficientes y están disponibles, realizaremos un análisis de subgrupos sobre la dosis y la vía de administración de la ketamina en monoterapia, así como sobre el efecto de la ketamina en diferentes puntos de tiempo después del tratamiento, con el fin de explorar la posible heterogeneidad entre los diferentes estudios.

Sitios de investigación

1- Instituto Nacional de Cancerología

2- Universidad de la Sabana

Consideraciones éticas

Los proyectos deben estar ajustados a la normatividad internacional (particularmente a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a los parámetros establecidos en el ámbito nacional por la "Resolución 8430 de 1993" y "Resolución 2378 de 2008" (expedida por el Ministerio de la Protección Social), esta última específica para investigaciones con medicamentos en seres humanos. La presente investigación se considera sin riesgo, debido a que se realizará a partir de una revisión sistemática de artículos indexados, sin intervención directa sobre pacientes o seres vivos. La responsabilidad de presente estudio incurre en el grupo investigador, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente. Tendrá la supervisión permanente de la Dra. Bilena Molina, especialista en Cuidado Paliativo. Los resultados serán publicados en revistas científicas y académicas, preservando la exactitud y referencia a datos globales y no a individuos singulares.

Posibles riesgos y dificultades en el desarrollo del estudio

No encontrar los suficientes estudios para responder la pregunta de investigación inicialmente planteada ya sea por la calidad de los estudios encontrados, falta de evidencia.

Además, se pueden encontrar dificultades como no lograr la obtención de datos ni las variables de interés debido a limitación en los estudios encontrados en términos de lenguaje, baja muestra, bajo impacto del análisis de los estudios encontrados en la literatura.

Cronograma de ejecución.

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Pre-estudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	1	2	10	1	Santiago Téllez
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (bases de datos)	2	3	10	1	Santiago Téllez
	Selección de las unidades de análisis y digitación de datos	2	3	10	1	Santiago Téllez
	Recolección de datos	2	3	10	1	Santiago Téllez
	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	2	3	10	1	Santiago Téllez
	Elaboración y sometimiento del informe final.	2	3	10	1	Santiago Téllez
Fase de Cierre	Cierre definitivo del estudio	2	3	2	1	Santiago Téllez

Objetivos y financiación

La finalidad es académica/científica y no cuenta con ningún tipo de financiamiento externo.

Referencias bibliográficas

[1] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain 2019;160:53–9. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001365.

[2] Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain 2019;160:38–44. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363.

[3] Fallon MT, Colvin L. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth 2013;111:105–11. https://doi.org/10.1093/bja/aet208.

[4] Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira Di, Cruccu G, et al. Peripheral neuropathic pain: A mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. Pain 2017;158:261–72. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000000753.

[5] Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? Onco Targets Ther 2014;7:599–618. https://doi.org/10.2147/OTT.S60995.

[6] Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-Related Neuropathic Pain. Cancers 2019, Vol 11, Page 373 2019;11:373. https://doi.org/10.3390/CANCERS11030373.

[7] Nersesyan H, Slavin K V. Current aproach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. Ther Clin Risk Manag 2007;3:381.

[8] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. Front Hum Neurosci 2016;10:226940. https://doi.org/10.3389/FNHUM.2016.00612/BIBTEX.

[9] Jonkman K, Van De Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: What is the evidence? Curr Opin Support Palliat Care 2017;11:88–92. https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000262.

[10] Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. Pain Rep 2018;3. https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000674.

[11] Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2016;32:298–306. https://doi.org/10.4103/0970-9185.168149.

[12] Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: A double-blind placebo controlled study. Pain 2009;147:107–15. https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2009.08.015.

[13] Wick JY. Ketamine: Reinventing chronic pain management. Pharm Times 2014;80.

[14] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162–73. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

[15] Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Https://DoiOrg/101177/2058738419838383 2019;33.

[16] Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. J Pain 2009;10:895–926. https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2009.06.012.

[17] Tran K, McCormack S. Ketamine for Chronic Non-Cancer Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020:1–28.

[18] Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. European Journal of Pain 2018;22:632–46. https://doi.org/10.1002/EJP.1153.

[19] Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. Eur J Anaesthesiol 2017;34:571–5. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000638.

[20] Sinner B, Graf BM. Ketamine. Handb Exp Pharmacol 2008;182:313–33. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15/COVER.

[21] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med 2018;43:521–46. https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808.

[22] Schwenk ES, Pradhan B, Nalamasu R, Stolle L, Wainer IW, Cirullo M, et al. Ketamine in the Past, Present, and Future: Mechanisms, Metabolites, and Toxicity.

Curr Pain Headache Rep 2021;25:1–10. https://doi.org/10.1007/S11916-021-00977-W/METRICS.

[23] Muller J, Pentyala S, Dilger J, Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. Ther Adv Psychopharmacol 2016;6:185–92. https://doi.org/10.1177/2045125316631267.

[24] Kronenberg RH. Ketamine as an Analgesic. J Pain Palliat Care Pharmacother 2002;16:27–35. https://doi.org/10.1080/J354V16N03_03.

[25] Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). CNS Neurosci Ther 2013;19:370–80. https://doi.org/10.1111/CNS.12099.

[26] Dorandeu F. Happy 50th Anniversary Ketamine. CNS Neurosci Ther 2013;19:369–369. https://doi.org/10.1111/CNS.12074.

[27] Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. Drug Discov Today 2014;19:1848–54. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2014.08.017.

[28] Preskorn SH. Ketamine: The hopes and the hurdles. Biol Psychiatry 2012;72:522–3. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.021.

[29] Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. Clujul Medical 2015;88:457. https://doi.org/10.15386/CJMED-500.

[30] Lauretti GR, Lima ICPR, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral Ketamine and Transdermal Nitroglycerin as Analgesic Adjuvants to Oral Morphine Therapy for Cancer Pain Management. Anesthesiology 1999;90:1528-1533. https://doi.org/10.1097/00000542-199906000-00005.

[31] Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. Journal of Clinical Oncology 2012;30:3611–7.