



Evaluación y prevención de la cronificación del dolor postoperatorio tras toracotomía

Beatriz Tena Blanco

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



“EVALUACION Y PREVENCIÓN DE LA CRONIFICACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS TORACOTOMIA”

Memoria presentada para optar al Grado de Doctor en Medicina por:

BEATRIZ TENA BLANCO

Directora: **Prof. Carmen Gomar Sancho**

Catedrática de Anestesiología y Reanimación

Universidad de Barcelona

Línea de investigación: Fisiopatología de les malalties médicoquirúrgiques

Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques

Facultad de Medicina. **Universidad de Barcelona.**

Barcelona, 2014



Facultat de Medicina
Dept. Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques
Casanova, 143
08036 Barcelona
Tf. 934039684

La **Profesora Carmen Gomar Sancho**, Catedrática de Anestesiología y Reanimación del Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la tesis titulada “**Evaluación y prevención de la cronificación del dolor postoperatorio tras toracotomía**” ha sido realizada bajo su dirección por **Beatriz Tena Blanco** para optar al grado de Doctor.

La memoria se presenta como compendio de publicaciones, que cumplen la normativa vigente de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Prof. Carmen Gomar Sancho
Directora de la Tesis

Barcelona, 2014

A mis padres, por su cariño y apoyo constante

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Carmen Gomar, directora de esta tesis doctoral, por su constante estímulo para la investigación, su enseñanza, cariño y apoyo continuo.

A las Dras Jimenez, Fita, Matute y Rovira por su interés y dedicación durante todo el proyecto y a la Dra Arguis por su ayuda incondicional.

A la Unidad de Dolor Agudo, en especial a la Dra Bogdanovich por su colaboración en el seguimiento de los pacientes.

A todo el equipo de cirugía torácica por facilitar y apoyar este proyecto.

A las enfermeras Rosa Barbará, Maite Andrés, Nuria Peix y Silvia Herrero por su participación activa durante el intraoperatorio y postoperatorio inmediato, y a enfermería de la UCI y sala de hospitalización por su interés y colaboración en el proyecto.

A José Ríos por su inestimable ayuda con el análisis estadístico.

Al Hospital Clinic por la concesión del Premio Fin de Residencia Emili Letang 2008 que me permitió realizar la mayor parte de esta tesis doctoral.

Al Dr Bjorksten por su colaboración en el análisis de las muestras.

A Gabriel Tena, por su inestimable ayuda con la parte informática.

A todos los compañeros del Servicio de Anestesiología, por sus enseñanzas y ayuda durante este período.

En especial a mi familia y amigos, por su apoyo y ánimo constantes.

Y por último, a todos los pacientes que han participado en los estudios, cuya colaboración desinteresada hace posible la investigación clínica.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	13
1. INTRODUCCION	23
1.1 DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO.....	25
1.1.1 INCIDENCIA.....	25
1.1.2 MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN Y CRONIFICACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	26
1.1.2.1. Papel de los receptores NMDA.....	31
1.1.3 FACTORES DE RIESGO DEL DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO (DPP). 34	
1.1.4 DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO EN CIRUGIA TORACICA.....	36
1.1.4.1 Importancia del tratamiento del dolor agudo postoracotomía. Analgésia epidural.....	37
1.1.5 PAPEL DE LA KETAMINA EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO	39
1.2 VALORACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO	44
1.2.1 METODOS SUBJETIVOS.....	44
1.2.2 TEST SENSORIALES CUANTITATIVOS (QST).....	46
1.3 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION DE ESTA TESIS DOCTORAL	54
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	55
3. PACIENTES Y METODO	59
3.1 ASPECTOS METODOLOGICOS COMUNES A LOS DOS ARTICULOS.....	61
3.2 PACIENTES Y METODO DEL ARTICULO 1	62
3.2.1 Participantes.....	62
3.2.2 Evaluación de los QST	62
3.2.3 Filamentos de von Frey.....	63
3.2.4 Von Frey Electrónico	64
3.2.5 Tiempo empleado.....	65
3.2.6 Análisis estadístico.....	65
3.3 PACIENTES Y METODO DEL ARTICULO 2	66
3.3.1 Pacientes.....	66

3.3.2 Procedimientos anestésico y quirúrgico.....	67
3.3.3 Diseño del estudio	68
3.3.4 Variables analizadas	70
3.3.5 Concentraciones plasmáticas de ketamina.....	75
3.3.6 Compatibilidad de las perfusiones in vitro.....	75
3.3.7 Análisis estadístico.....	76
4. RESULTADOS	77
5. DISCUSION.....	95
5.1 Limitaciones de los estudios	118
5.2. Líneas de investigación abiertas	118
6. CONCLUSIONES.....	121
7. BIBLIOGRAFIA	125
8. ANEXOS.....	141
8.1 Artículo 1	143
8.2 Artículo 2	149
8.3 Contribuciones científicas sobre la misma línea de investigación.....	181

RESUMEN SUMMARY

ANTECEDENTES

El dolor postoperatorio puede cronificarse dando lugar al dolor postoperatorio persistente (DPP), definido como aquel dolor que persiste más allá de los dos meses después de la intervención. Existen una serie de factores que se asocian al desarrollo de este tipo de dolor entre los que destacan el tipo de cirugía y la intensidad de dolor agudo postoperatorio así como factores constitucionales aun no claramente definidos. En el caso de toracotomía se ha comunicado la persistencia de DPP hasta en el 50% de los pacientes al cabo de un año según las series. Cuando la agresión tisular de la cirugía produce lesión nerviosa, como ocurre en la toracotomía, se puede desarrollar un dolor de características neuropáticas que puede persistir de forma prolongada, e incluso indefinida debido a cambios neuroplásticos en la recepción y transmisión de la información nociceptiva. Estos cambios perpetúan la transmisión anómala por mecanismos centrales, ya independientes de la lesión inicial. La interrupción aferente en el sistema nervioso se traduce en algunos individuos en la aparición de dolor espontáneo e hipersensibilidad (alodinia e hiperalgesia). Se ha demostrado recientemente que el dolor neuropático se produce por un desequilibrio entre sustancias excitatorias e inhibitorias a nivel periférico y central, siendo una característica constante la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en el mantenimiento de la sensibilización central. La magnitud de la hiperalgesia alrededor de la incisión quirúrgica (hiperalgesia secundaria) en los primeros tiempos del postoperatorio se relaciona con la persistencia del dolor a los 6 meses y al año, es decir, con el DPP.

La ketamina, utilizada como anestésico general desde hace 50 años, es uno de los pocos antagonistas de los receptores NMDA disponibles en clínica que a dosis subanestésicas ha demostrado una reducción del área de hiperalgesia alrededor de la herida quirúrgica en determinadas cirugías. Junto con su actividad anti NMDA a nivel espinal, la ketamina presenta actividad sobre otros sistemas que podrían intervenir en la modulación del dolor. Su eficacia por vía sistémica está limitada por sus efectos indeseables. La ketamina epidural, al alcanzar los receptores NMDA espinales, podría ser más efectiva que por vía sistémica en la reducción del dolor, evitándose asimismo la toxicidad sistémica de la misma. Sin embargo, los estudios

publicados hasta el momento son heterogéneos, no pueden ser traducidos en un régimen específico de administración y apenas se ha valorado su implicación en la reducción del DPP.

Por otra parte la valoración del dolor neuropático no es fácil, no existe ningún test diagnóstico específico y el seguimiento de su evolución es difícil por la naturaleza subjetiva del dolor. Los test sensoriales cuantitativos (QST) permiten cuantificar el umbral de sensibilidad térmica y mecánica y el área de hiperalgesia periincisional, proporcionando una información más objetiva que las escalas de valoración del dolor. Los QST han sido ampliamente utilizados en investigación animal y en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, su utilización en la valoración repetida del dolor agudo postoperatorio está limitada por su complejidad y el tiempo necesario para su realización, por lo que se carece de datos en una de las cirugías con más incidencia de DPP, como es la torácica. Sería necesario disponer de una batería de test que permitan valorar el dolor durante el período perioperatorio de manera sencilla y reproducible.

HIPOTESIS

Las hipótesis planteadas fueron en primer lugar, que los métodos cuantitativos de valoración del dolor neuropático permiten establecer la evolución del área de hiperalgesia alrededor de la incisión de toracotomía de manera reproducible. En segundo lugar, que la ketamina epidural e intravenosa reducen el área de hiperalgesia secundaria y la persistencia del dolor postoperatorio a largo plazo tras cirugía de toracotomía, siendo la vía epidural más efectiva por su farmacocinética.

Estas dos hipótesis se han plasmado en dos trabajos publicados, que constituyen esta tesis.

ESTUDIO 1: *Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. Clin J Pain. 2012; 28(4):318-23*

Se realizó un estudio de reproducibilidad de dos QST que evalúan la sensibilidad mecánica y que se utilizan para valorar la hiperalgesia, los filamentos de von Frey (VFM) y el von Frey Electrónico. Se evaluó la reproducibilidad de los mismos por dos investigadores entrenados en dos grupos de individuos, un grupo de voluntarios sanos y un grupo de pacientes quirúrgicos. Las mediciones se repitieron a las 24 horas y se realizaron en dos áreas

corporales diferentes. Se evaluó la reproducibilidad de ambos QST tanto intraobservador como interobservador así como el tiempo empleado en realizar ambos test.

La reproducibilidad intraobservador e interobservador de los filamentos de von Frey fue moderada en ambos grupos. La reproducibilidad intraobservador del von Frey Electrónico fue buena en el grupo de voluntarios y casi perfecta en el grupo de pacientes, mientras que la reproducibilidad interobservador fue casi perfecta en ambos grupos. No hubo diferencias entre las dos áreas analizadas. El tiempo empleado en ambos test fue de 6,03 minutos para los VFM y de 3,16 minutos para el von Frey Electrónico.

ESTUDIO 2: *Tena B, Gomar C., Rios J. Perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. Clin J Pain 2013; Nov 25*

Posteriormente se realizó un estudio aleatorizado doble ciego en pacientes sometidos a toracotomía. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: Grupo Kiv, que recibió ketamina intravenosa 0,5 mg/kg previamente a la incisión quirúrgica y 0,25 mg/kg/h durante las primeras 48 horas del postoperatorio; Grupo Kep que recibió ketamina epidural 0,5 mg/kg previamente a la incisión quirúrgica y 0,25 mg/kg/h durante las primeras 48 horas del postoperatorio; Grupo S, que recibió suero fisiológico. Todos los pacientes recibieron analgesia epidural mediante una PCA (*patient controlled analgesia*) de ropivacaina y fentanilo durante 48 horas. Se evaluaron escalas subjetivas de valoración del dolor: EVA y NPSI (Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático) así como un test de catastrofismo el día previo a la intervención quirúrgica y en el postoperatorio hasta los 6 meses. Se evaluó también el área de hiperalgesia periincisional así como la presencia de hiperalgesia en un área alejada con los dos QST de valoración de la sensibilidad mecánica, los filamentos de von Frey (VFM) y el von Frey Electrónico y un QST de valoración de la sensibilidad vibratoria. Los test sensoriales cuantitativos se realizaron el día previo a la intervención quirúrgica y en el postoperatorio hasta el sexto mes. Se determinó el área de hiperalgesia alrededor de la incisión quirúrgica como el área de una elipse cuyos ejes se determinaron por los umbrales de dolor con los diferentes QST. Se registró también la aparición de efectos indeseables. Se midieron los niveles plasmáticos de ketamina y se analizó la estabilidad de las soluciones.

Se incluyeron un total de 104 pacientes. La incidencia de DPP a los 6 meses de la cirugía fue del 30%. Los valores de EVA en movimiento fueron significativamente inferiores en los grupos que recibieron ketamina a las 24 y 72 horas, pero no hubo diferencias posteriormente. No hubo diferencias en el EVA en reposo, NPSI o test de catastrofismo entre los grupos en ninguno de los tiempos. Asimismo tampoco hubo diferencias en el área de alodinia periincisional entre los grupos en ninguno de los tiempos. No hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos entre los tres grupos, y éstos fueron leves en todos los casos. La concentración plasmática de ketamina no mostró diferencias significativas entre los grupos Kiv y Kep y las soluciones administradas se comprobaron estables.

CONCLUSIONES

Los QST von Frey electrónico y VFM fueron reproducibles y aplicables en pacientes quirúrgicos. El von Frey electrónico mostró una mejor reproducibilidad intra e interobservador tanto en voluntarios como en pacientes y su aplicación precisó menos tiempo.

La analgesia epidural torácica eficaz con anestésico local y fentanilo en el postoperatorio de toracotomía se asoció a una incidencia de DPP más baja que la publicada. La adición de ketamina intravenosa o epidural a esta técnica analgésica no redujo la incidencia de DPP ni del área de alodinia/hiperalgesia periincisional en los primeros seis meses. La única ventaja de añadir ketamina fue la disminución del dolor al movimiento en el postoperatorio inmediato. Los efectos indeseables asociados a la ketamina a las dosis empleadas son poco frecuentes y leves. La administración de ketamina por vía epidural no es superior que por vía intravenosa produciendo niveles sistémicos semejantes, lo que indica que su acción no es selectiva epidural cuando se administra por esa vía. Las soluciones empleadas en este estudio mostraron estabilidad física.

BACKGROUND

Postoperative pain may persist over time developing a persistent postsurgical pain (PPP), defined as the pain that lasts more than two months after surgery. There are some risk factors that may influence the persistence of pain, such as the type of surgery, the intensity of acute postoperative pain and some not yet well-defined constitutional factors. The incidence of PPP after thoracotomy is estimated about 50% of the patients one year after surgery and it shows neuropathic characteristics. Neuropathic pain may arise when nervous damage occurs during surgery and it may persist along time. Peripheral or central nervous damage is perpetuated by central mechanisms, becoming independent of the initial damage. Interruption of the afferent information in the nervous system leads in some individuals to spontaneous pain and hypersensitivity, such as allodynia and hyperalgesia. Neuropathic pain is established as a result of the unbalance between excitatory and inhibitory substances in the peripheral and central nervous system and the activation of NMDA receptors has been associated to the maintenance of central sensitization. The magnitude of postoperative hyperalgesia has been related to the persistence of pain 6 months and 1 year after surgery.

Ketamine, used as an anesthetic agent since 50 years ago, is one of the few NMDA agonists clinically available. It has been demonstrated to reduce the hyperalgesia area around surgical wound when administered at subanesthetic doses in some types of surgeries. Besides its NMDA action at spinal level, ketamine has an activity in other systems which can modulate pain processing. Epidural ketamine could be more effective than intravenous ketamine because of the proximity of its site of action, avoiding systemic adverse effects. However, published studies are heterogeneous and cannot be traduced in a specific administration regimen. Additionally, PPP reduction has not been deeply investigated.

On the other hand, the assessment of neuropathic pain is not an easy task. There is no specific diagnosis test and the monitoring of pain evolution is difficult because of the subjective nature of pain. Quantitative sensory testing (QST) can quantify thermal and mechanical sensory thresholds providing more objective information of pain processing than usual pain scales. QST have been extensively used in animal investigation and chronic pain. However, its application in the postoperative period is limited because of its complexity and being time consuming. There is

no data of QST evaluation in thoracic surgery, one of the surgeries with a high incidence of PPP. A battery of simple and reproducible tests for the evaluation of postoperative pain would be necessary to obtain clear results in the research of prevention and treatment strategies.

HYPOTHESIS

The first hypothesis of our investigation was that mechanical QST allow the measurement of the hyperalgesia area around thoracotomy scar in a reproducible way. The second one was that epidural and intravenous ketamine could reduce the secondary hyperalgesia area and the incidence of PPP after thoracotomy, being the epidural route more effective.

These two hypothesis have been expressed in the two articles of this thesis.

ARTICLE 1: *Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. Clin J Pain. 2012; 28(4):318-23*

We carried out a study evaluating the reproducibility of two QST which assess mechanical sensibility, the von Frey monofilaments (VMF) and the Electronic von Frey. Reproducibility of both tests was assessed in two groups of individuals: volunteers and surgical patients. Both tests were performed consecutively by two trained investigators. Measurements were made in two different corporal areas and repeated in 24 hours. Intraobserver and interobserver reproducibility and time employed were evaluated.

Intraobserver and interobserver reproducibility was moderate for VFM in both groups. Intraobserver reproducibility for Electronic von Frey was good in the volunteers group and almost perfect in the patients group while interobserver reproducibility was almost perfect in both groups. There was no difference between the two areas explored. Time employed was 6,03 and 3,16 minutes for VFM and Electronic von Frey, respectively.

ARTICLE 2: *Tena B, Gomar C., Rios J. Perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. Clin J Pain 2013; Nov 25*

A randomized double blind study in patients undergoing thoracotomy was carried out. Patients were randomized in three groups of treatment: Group Kiv, receiving 0,5 mg/kg intravenous ketamine previous to surgical incision and 0,25 mg/kg/h intravenous ketamine for

48 hours after surgery; Group Kep, receiving 0,5mg/kg epidural ketamine previous to surgical incision and 0,25mg/kg/h epidural ketamine for 48 hours after surgery and Group S receiving saline serum. All the patients received epidural analgesia by means of a PCA (patient controlled analgesia) of ropivacaine and fentanyl for 48 hours after surgery. We assessed subjective pain scales of VAS and NPSI (Neuropathic Pain Symptoms Inventory) and catastrophizing scale from the day before until 6 months after surgery. The area of hyperalgesia around surgical incision was evaluated with VFM, Electronic von Frey and a vibratory test. Hyperalgesia in a distant area was also explored. These QST were performed the day before surgery and in the postoperative period until the 6th month. The area of hyperalgesia was calculated as an ellipse whose axis was determined by the pain thresholds obtained with QST. The occurrence of adverse effects was also registered. Ketamine plasma concentrations were determined and the stability of the different analgesic preparations was also analyzed.

104 patients were included in the study. The incidence of PPP at 6 months was 30%. VAS values in movement were significantly lower in ketamine groups than in saline group at 24 and 72 h but there were no differences afterwards. There were no differences in VAS at rest, NPSI, catastrophizing scale between groups. The area of hyperalgesia did not show differences between groups at any time. The adverse effects were mild and without differences between groups. Ketamine concentrations were similar by both routes and the analgesic solutions were stable.

CONCLUSIONS

The QST VFM and Electronic von Frey were reproducible and applicable in surgical patients. The Electronic von Frey showed a better intraobserver and interobserver reproducibility and required less time than VFM.

Epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl after thoracotomy resulted in a lower incidence of PPP than previously reported. Addition of intravenous or epidural ketamine did not reduce the incidence of PPP or the area of secondary hyperalgesia in the first 6 months. The only advantage of ketamine was the reduction of immediate postoperative pain at movement. The few adverse events associated were mild. Epidural ketamine did not provide better results

than intravenous ketamine, with similar plasmatic concentrations indicating a systemic effect of epidural ketamine. The solutions employed in this study demonstrated physical stability.

INTRODUCCION

1.1 DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO

El dolor persistente postoperatorio (DPP) se considera actualmente como una entidad clínica propia que se puede desarrollar después de procedimientos quirúrgicos habituales¹. La IASP (*International Association of the Study of Pain*) define el DPP como aquel dolor que persiste más allá de los 2 meses tras la cirugía sin otra causa que lo justifique², aunque este tiempo es cuestionado actualmente y se tienden a considerar períodos más largos^{3,4}. La incidencia del DPP depende de la definición utilizada, pero es elevada especialmente después de determinadas cirugías, como amputaciones, mastectomías, toracotomías, cesáreas, prótesis total de cadera o reparación de hernia inguinal^{1,5}.

1.1.1 INCIDENCIA

La incidencia del DPP varía según el tipo de cirugía y según las series^{1,6}. La cronificación del dolor posttoracotomía ocurre en un alto porcentaje de casos, alrededor del 50%, que varía según los estudios⁷. Estos altos porcentajes dan una idea de la magnitud del problema, que afecta a un elevado número de pacientes, con importantes consecuencias socioeconómicas e impacto en la calidad de vida⁸. En la tabla 1 se muestra la incidencia de dolor crónico y dolor crónico severo tras algunos tipos de cirugía¹.

	Dolor crónico	Dolor crónico severo
Amputación	30-50%	5-10%
Cirugía de mama	20-50%	5-10%
Toracotomía	30-65%	10%
Reparación hernia inguinal	10%	2-4%
Bypass coronario arterial	30-50%	5-10%
Cesárea	10%	4%

Tabla 1. Incidencia del DPP según el tipo de cirugía¹

Los mecanismos fisiopatológicos de la persistencia del dolor postoperatorio no se conocen en su totalidad. Existen una serie de factores de riesgo que se asocian a la persistencia del dolor postoperatorio^{1,5}. Entre ellos, la presencia de dolor agudo intenso en el postoperatorio inmediato, la edad, el sexo, la presencia de dolor preoperatorio, el tipo de cirugía, el tratamiento analgésico postoperatorio, la radioterapia y quimioterapia y factores psicosociales.

1.1.2 MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN Y CRONIFICACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio es una asociación de dolor somático, inflamatorio, neuropático y en algunos casos visceral⁹. Durante el curso de una intervención quirúrgica y el período postoperatorio inmediato, se desencadena un dolor derivado de la estimulación directa de las terminaciones nociceptivas por estímulos intensos; de la inflamación que se produce tras la lesión tisular; y de la lesión nerviosa si existe, que se manifiesta como un dolor de características neuropáticas. El dolor nociceptivo, que se localiza en el lugar de la lesión, desaparece cuando lo hace el estímulo que lo provoca. El dolor de origen inflamatorio provoca una disminución del umbral de las fibras aferentes nociceptivas como resultado de la acción local de los mediadores inflamatorios, por lo que se produce una amplificación de la respuesta nociceptiva (sensibilización periférica)¹⁰. Los mediadores inflamatorios provocan una activación de la señalización intracelular que da lugar a la fosforilación de canales iónicos y receptores de membrana de los terminales nociceptivos que aumentan su excitabilidad¹¹. Esta sensibilización da lugar a la hiperalgesia primaria, es decir, un dolor exagerado ante estímulos normalmente dolorosos en los tejidos lesionados.

De esta forma, la llegada excesiva de estímulos dolorosos, provoca una hiperexcitabilidad de las neuronas aferentes, que puede dar lugar a una respuesta exagerada ante estímulos sensoriales normales (sensibilización central)¹⁰. La sensibilización central se traduce en un fenómeno de plasticidad sináptica a nivel de la médula espinal que amplifica la señal dolorosa. La plasticidad se produce como consecuencia de una serie de factores, entre los que destacan los estímulos nociceptivos intensos, y factores humorales liberados desde el foco inflamatorio. Se produce una activación intracelular en las neuronas de la médula espinal

que da lugar a alteraciones en determinadas proteínas y como consecuencia, aumento del intercambio iónico en la membrana neuronal. Cuando la estimulación se mantiene durante algunas horas se producen alteraciones en la expresión genética de las neuronas aferentes y de la médula espinal que provocan un aumento en la liberación y acción de neurotransmisores excitatorios y una reducción de los neurotransmisores inhibitorios¹². La respuesta de las neuronas aferentes se ve amplificada debido a este fenómeno de sensibilización central, produciéndose respuestas exageradas antes estímulos normalmente inocuos no sólo en el lugar de la lesión tisular sino en los tejidos adyacentes (hiperalgesia secundaria)¹³. Generalmente, estos fenómenos de sensibilización son reversibles cuando cesa el estímulo inflamatorio. La hiperalgesia secundaria en tejidos alejados de la lesión pone en evidencia el desarrollo de cambios en el SNC.

El DPP es en la mayor parte de los casos, la manifestación de un dolor de características neuropáticas. Este dolor se produce tras una lesión del sistema nervioso aferente a nivel periférico o central. El daño nervioso provoca una pérdida parcial o total de la información aferente, dando lugar a fenómenos negativos de pérdida de la sensibilidad al tacto, temperatura o presión. Asimismo se pueden producir fenómenos positivos, que incluyen dolor espontáneo, dolor paroxístico (dolor en punzadas o quemante), parestesias (sensaciones anormales no dolorosas), disestesias (sensaciones anormales desagradables), alodinia e hiperalgesia. La alodinia consiste en un dolor provocado ante estímulos normalmente no dolorosos, como el tacto o la presión ligera. La hiperalgesia se manifiesta como un dolor exagerado ante un estímulo normalmente doloroso¹⁴. En la figura 1 se representan los síntomas de alodinia e hiperalgesia¹⁵.

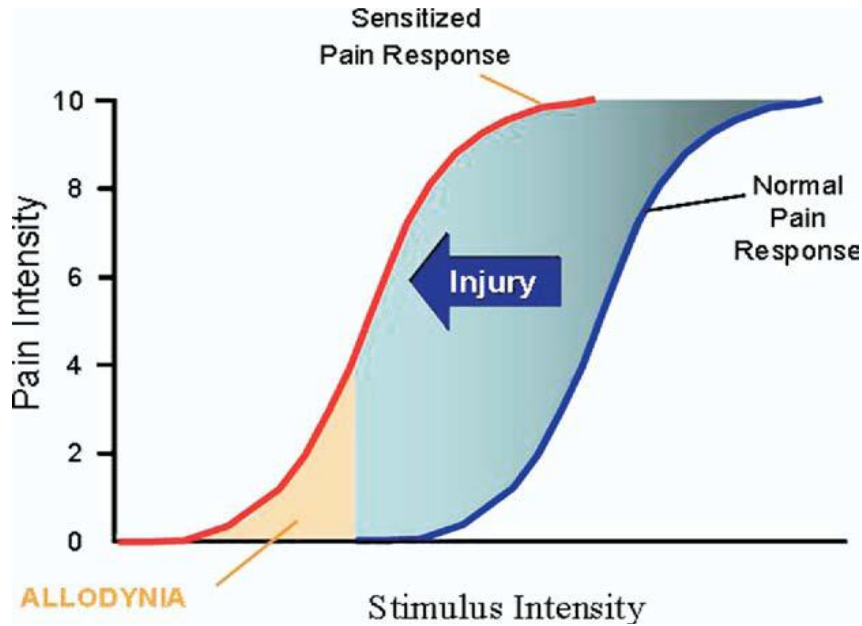


Figura 1. Sensibilización del sistema nervioso. La curva azul representa la respuesta de dolor normal al estímulo. Tras el daño nervioso se produce un desplazamiento de la curva a la izquierda, de forma que los estímulos de menor intensidad ocasionan respuesta al dolor e incluso estímulos inocuos provocan dolor (alodinia). Tomado de ¹⁵

La lesión nerviosa durante la cirugía es una causa importante de DPP, pero la fisiopatología del mismo es más compleja. En algunos estudios la presencia documentada de daño nervioso no se correlacionó con el desarrollo de DPP. Asimismo éste podía tener lugar en determinadas cirugía sin aparente lesión nerviosa^{16,17}.

Resumiendo, los mecanismos de desarrollo de DPP hasta ahora aceptados son los siguientes, que asimismo se esquematizan en la figura 2:

La **lesión nerviosa**, asociada o no a los fenómenos inflamatorios desencadenados por el daño tisular, da lugar a una **sensibilización periférica**, que condiciona una disminución en el umbral de activación de los canales iónicos responsables de la transformación de los estímulos externos en cambios de voltaje en las células sensitivas¹⁸. El canal mejor estudiado es el canal de cationes no selectivo TRPV1. Después de una lesión nerviosa, se produce una disminución en el umbral de estimulación de estos canales en las fibras dañadas. Asimismo, existe una *up regulation* de TRPV1 en las fibras sensitivas no dañadas y un inicio en la expresión del mismo en las fibras mielinizadas A¹⁹. Otros canales iónicos como el TRPA1, TRPM8 o P2X3 también se alteran tras la lesión nerviosa y podrían contribuir al aumento de la

sensibilidad en el dolor neuropático²⁰. Dado que los canales TRPV1 también se expresan en los axones de nervios periféricos, es posible que se produzca su sensibilización a este nivel, generándose potenciales de acción de manera espontánea dando lugar a dolor espontáneo²¹. Después de la lesión nerviosa existe un aumento en los niveles de neurotrofinas, sobre todo del factor de crecimiento neuronal (NGF) y citoquinas en el lugar de la lesión y distalmente a la misma. Estas neurotrofinas activan quinasas capaces de alterar la expresión de los canales TRPV1 y canales de sodio voltaje-dependientes así como disminuir la expresión de canales de potasio voltaje-dependientes²².

La lesión nerviosa genera una hipersensibilidad de la primera neurona sensitiva que da lugar a una **actividad ectópica** en el lugar de la lesión¹⁸, así como a nivel proximal de la misma. Esta actividad ectópica es la responsable en la mayoría de los casos de las manifestaciones sensitivas espontáneas de parestesias, disestesias y dolor episódico o continuo, lo que refleja la actividad ectópica en diferentes fibras con diferentes patrones temporales de descarga. Las fibras nerviosas vecinas no lesionadas también generan potenciales de acción espontáneos por la acción de mediadores generados por las fibras dañadas, células inmunitarias, células de Schwann...etc²³. El daño nervioso modifica la expresión y distribución de muchos canales iónicos en la membrana de la célula nerviosa dando lugar a cambios en las propiedades de la membrana, generándose finalmente potenciales de acción en ausencia de estímulos. La alteración en varios canales iónicos influye en la generación de actividad ectópica, entre los que destacan una disminución en la expresión de los canales de K⁺ (TREK)²⁴, un aumento en los canales de Na⁺ voltaje-dependientes²⁵, aumento en la expresión de canales HCN,...etc. Se desconoce sin embargo qué canales contribuyen en mayor medida a la actividad ectópica en cada caso.

Los fenómenos de sensibilización periférica junto con la aparición de actividad ectópica espontánea dan lugar a una estimulación repetida de las fibras nociceptivas aferentes que provoca una amplificación de la señal a nivel del asta dorsal de la médula espinal, lo que se conoce como *wind-up* o amplificación. Se produce una facilitación en el procesamiento de la información nociceptiva debido a cambios en el propio sistema nervioso, lo que se conoce como plasticidad²⁶. La **sensibilización central** se produce como consecuencia de los

fenómenos de plasticidad sináptica a nivel del sistema nervioso central, principalmente a nivel del asta dorsal de la médula espinal. La sensibilización central incluye cambios pre y postsinápticos inducidos principalmente por cambios en los niveles de calcio a nivel celular²⁷. El estímulo nociceptivo provoca la liberación de glutamato y neuropéptidos que elevan los niveles de Ca^{+2} postsináptico induciéndose así cambios en la transcripción de muchas proteínas. La activación de algunos receptores como los NMDA, los receptores AMPA/kainato, los de sustancia P NK1, los canales de Kv4.2...etc juegan un papel importante en la sensibilización central²⁷. Aunque la plasticidad sináptica se ha estudiado más extensamente a nivel de la médula espinal, también se ha localizado en otras zonas del sistema nervioso central como la corteza prefrontal, la amígdala y la sustancia gris periacueductal²⁸. Por otra parte, cuando existe una lesión nerviosa se produce una disminución de los procesos inhibitorios descendentes en el asta dorsal de la médula espinal, con una reducción de la actividad de las interneuronas GABAérgicas y de otras sustancias inhibitorias así como apoptosis de neuronas inhibitorias²⁹.

Cuando se lesiona un nervio periférico se produce una infiltración de macrófagos a ese nivel, distalmente a la lesión y en el ganglio raquídeo, que liberan mediadores inmunológicos que actúan sobre las células sensitivas. Se produce asimismo una activación de la microglía a nivel del asta dorsal de la médula en la vecindad de las terminaciones de las neuronas dañadas e infiltración de otras células inmunitarias como linfocitos T, que podrían tener un papel en el dolor neuropático³⁰.

Tras la sensibilización central la respuesta neural aumenta de manera que la llegada de estímulos sinápticos normalmente inefectivos, incluyendo aquellos ocasionados por estímulos inocuos, activan las neuronas de transmisión del dolor. La sensibilización central constituye una respuesta anormal frente a un estímulo sensitivo normal y resulta en la extensión de la sensibilidad a distancia del sitio periférico original de la lesión, lo que se conoce como hiperalgesia secundaria (hiperalgesia periincisional). Esta hiperalgesia secundaria, con respuestas neuropáticas en la periferia de la zona de la lesión, aparece alrededor de la primera semana tras la cirugía y se diferencia de la hiperalgesia primaria que es de origen periférico y aparece en el postoperatorio inmediato. **La hiperalgesia secundaria denuncia los cambios en el SNC y anuncia el riesgo de DPP.**

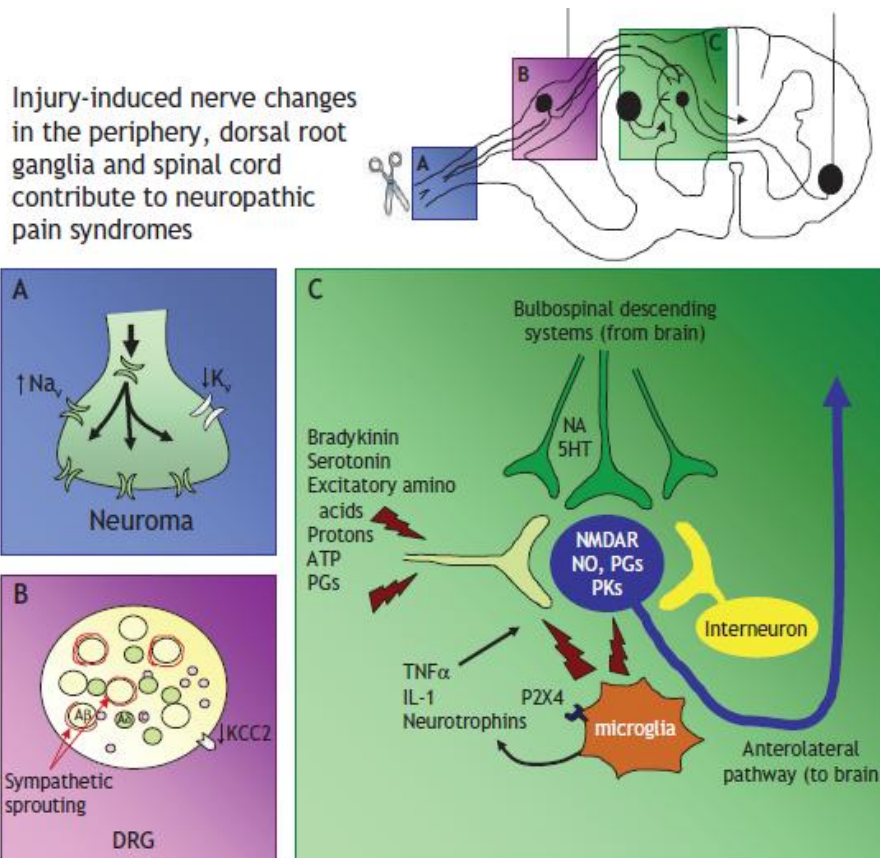


Figura 2. Dolor neuropático tras lesión nerviosa. A- Aumento de la transcripción y transporte axonal de canales de sodio a lugar del daño nervioso y disminución de los canales de potasio. La alteración en la expresión de canales iónicos da lugar a una hiperexcitabilidad neuronal y a la generación de potenciales de acción ectópicos, que se traducen en dolor espontáneo y paroxístico. B- A nivel del soma de las neuronas aferentes del ganglio de la raíz dorsal existe un aumento de fibras simpáticas que produce un mantenimiento del dolor. C- La lesión de un nervio periférico provoca numerosos cambios en la transcripción de genes y la activación de varias proteínas y quinasas, incluyendo un aumento de la actividad de los receptores NMDA. Tomado de ³¹

1.1.2.1. Papel de los receptores NMDA

Aunque los mecanismos de las alteraciones en el sistema nervioso que desarrollan cambios neuropáticos tras un estímulo son muy complejos e implican numerosos receptores y conexiones nerviosas, la activación de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) se considera clave tanto en el inicio como en el mantenimiento del dolor neuropático³². Como se ha descrito anteriormente, la estimulación repetitiva y continua de las fibras C

ocasiona una amplificación de la respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal a los sucesivos estímulos (*wind-up* o amplificación). Estudios indican que es probable que la actividad periférica aberrante sea amplificada y aumentada por los mecanismos medulares mediados por el receptor NMDA y que el papel de dicho receptor es crítico tanto para la inducción como para el mantenimiento del dolor neuropático. Se ha demostrado que su activación juega un papel clave en la hiperalgesia y aumento de las señales del dolor en estados de dolor persistente. La activación del receptor NMDA conlleva la apertura del canal, que permite la entrada a la célula de un flujo de iones calcio. Una vez dentro de la célula, el calcio iónico puede activar varios efectores y promover una serie de cambios celulares. Tales efectores incluyen la sintasa neuronal de óxido nítrico y diferentes kinasas que pueden promover mecanismos de plasticidad, como se ha comentado previamente. No obstante, y aun considerando que la implicación de los receptores NMDA es crucial, hay otros muchos receptores que deben ser activados previamente, como los receptores α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA), que permiten el movimiento de magnesio, necesario para la apertura del receptor NMDA y las interacciones con los receptores α y opiáceos μ presinápticos³³.

La figura 3 muestra los mecanismos de plasticidad neuronal en los que interviene el receptor NMDA³⁴.

Los mecanismos por los que se desarrolla el DPP son por tanto complejos y no del todo conocidos. El porqué unos pacientes desarrollan DPP después de una determinada cirugía y técnica anestésica y otros no, ha llevado a considerar otros factores que influyen en su desarrollo⁶.

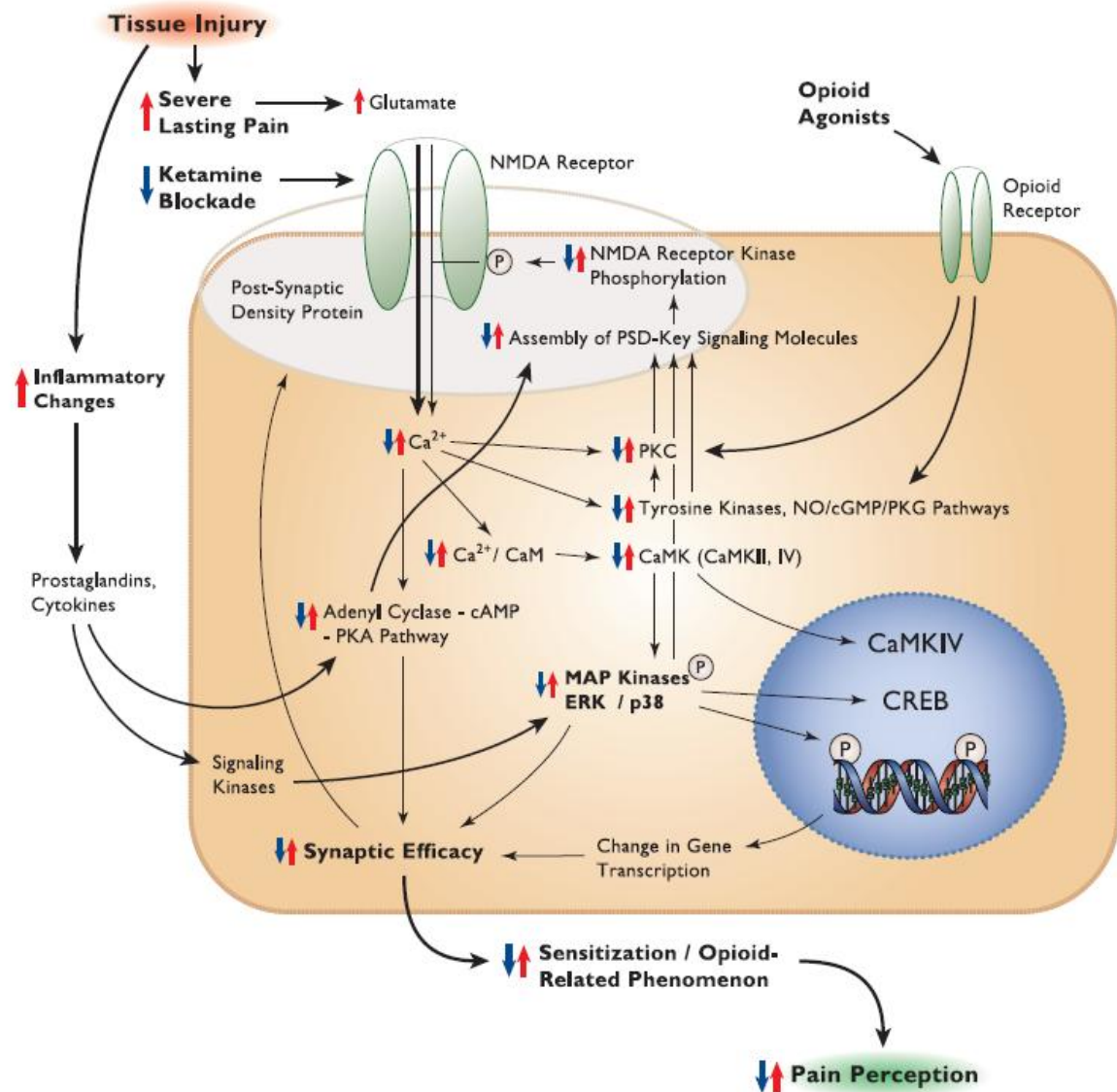


Figura 3. El dolor patológico es la expresión de la plasticidad neuronal. Tras la activación intracelular de las cascadas de kinasas, se inicia la transcripción de receptores de membrana y canales como el NMDA, aumentando la excitabilidad neuronal tras el cese del estímulo. La hipersensibilidad también está regulada por MAP kinasas, vía la transcripción de genes. La protein quinasa C (PKC) y otras proteinkinásas se activan tras el aumento del calcio intracelular mediado por NMDA o la unión de opioides a sus receptores. El aumento de calcio estimula las kinasas Ca^{2+} /calmodulina, que junto con otros mediadores inflamatorios estimulan la señalización adenilciclasa (cAMP)-PKA. Algunas cascadas convergen en MAP kinasas, como las kinasas de regulación extracelular (ERK). Estos procesos facilitan la fosforilación de las subunidades del receptor NMDA y una *up regulation* del mismo. Este aumento de señalización, potencia a su vez la función del receptor NMDA y por tanto la sensibilización al dolor. En la hipersensibilidad, CaMK y otras kinasas inflamatorias convergen en las MAP kinasas, que se siguen de fosforilación de promotores e inicio de transcripción de genes. El tratamiento con ketamina bloquea la corriente de los NMDAR y la consiguiente señalización posterior. Las cascadas presentadas podrían suponer importantes targets para nuevos fármacos con respuestas más específicas que la ketamina.³⁴

1.1.3 FACTORES DE RIESGO DEL DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO (DPP)

Factores de riesgo preoperatorios

El riesgo de cronificación del dolor postoperatorio se reduce con la edad³⁵. En determinadas cirugías se ha confirmado una menor incidencia de DPP en pacientes con más edad⁵. Asimismo según algunos estudios, la prevalencia de DPP es superior en mujeres³⁶. La presencia de dolor preoperatorio también se ha relacionado con una mayor probabilidad de cronificación del dolor postoperatorio después de determinadas cirugías, como toracotomía, amputación o reparación de hernia inguinal^{37,38,39}, incluso si éste estaba presente en lugares no relacionados con el área quirúrgica⁴⁰.

La respuesta al dolor en algunos test de estimulación nociceptiva (test de calor, frío y eléctricos) en el preoperatorio se ha relacionado con una mayor intensidad en el dolor agudo postoperatorio⁴¹. Por otra parte, estudios recientes sugieren que la exploración preoperatoria del sistema de control endógeno inhibitorio (DNIC) es capaz de predecir las respuestas de dolor postoperatorio⁴².

La percepción del dolor, tanto en la sintomatología como en los test nociceptivos, difiere en gran medida según el individuo. Esto hace suponer la influencia de factores genéticos en la percepción del dolor. Se han relacionado genes relacionados con el dolor, incluyendo polimorfismos de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)⁴³, variantes de algunos canales de sodio voltaje dependientes⁴⁴ o del gen de la guanosina-5-trifosfato (GTP) ciclohidrolasa, entre otros. El papel que desempeñan estas variaciones genéticas no se ha clarificado.

Algunas condiciones psicosociales se han relacionado con una mayor intensidad del dolor agudo y mayor incidencia de DPP⁴⁵. Se ha puesto de manifiesto una asociación entre el nivel de ansiedad preoperatorio y el dolor agudo postoperatorio. Asimismo algunos estudios han demostrado una relación entre el catastrofismo, tendencia a un pesimismo exagerado, y el dolor persistente⁴⁶.

Factores de riesgo intra y postoperatorios

El tipo de intervención y la técnica quirúrgica son factores que influyen en la incidencia del DPP. Asimismo se ha relacionado una duración de la cirugía superior a tres horas con un peor resultado en cuanto a dolor, aunque probablemente en estos pacientes coincidan mayor

patología o complicaciones que empeoren el pronóstico^{5,47}. Las técnicas quirúrgicas que intentan evitar la lesión nerviosa merecen consideración. Entre ellas la identificación y preservación nerviosa en la reparación de hernia inguinal, la colocación de mallas de bajo peso que minimicen la respuesta inflamatoria a ese nivel, la preservación del nervio intercostobraquial en las mastectomías, técnicas toracoscópicas en la resección pulmonar que limiten la lesión de los nervios intercostales o utilización de suturas intracostales en las toracotomías, etc^{48,49,50,51}

Muchos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre la intensidad del dolor agudo en el postoperatorio y la persistencia del mismo⁵². La estimulación continua y repetida de las fibras nociceptivas contribuye a los fenómenos de amplificación, sensibilización y plasticidad en el sistema nervioso central, que constituyen un punto clave en la persistencia del dolor a largo plazo⁵³. Por tanto, el tratamiento intenso y precoz del dolor perioperatorio se ha mostrado como una de las acciones clave dirigidas a los mecanismos del DDP y fundamental para prevenir la sensibilización¹, y hace que la intervención del anestesiólogo sea clave para disminuir el DPP. La elección del régimen analgésico más efectivo así como su inicio y duración no está claro, pero parece que estrategias de analgesia multimodal que cubran todo el período perioperatorio son fundamentales³⁴.

1.1.4 DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO EN CIRUGIA TORACICA

La toracotomía, junto con la amputación, se considera el procedimiento asociado a un mayor desarrollo de DPP. La prevalencia del DPP postoracotomía es variable según los estudios aunque elevada, en torno al 50%, con un 3-16% de los casos con dolor moderado o severo^{1,7}. El dolor reportado es generalmente más intenso en la zona de la cicatriz (82-90%) y se describe como dolor constante, entumecimiento y, en menos casos, quemazón⁵⁴. La lesión nerviosa, especialmente de los nervios intercostales, se ha propuesto como el mecanismo principal en el DPP postoracotomía y la extensión de dicho daño se correlaciona con la intensidad del dolor¹⁵. Sin embargo, otros estudios no han demostrado relación entre el daño nervioso y el dolor postoperatorio, sugiriendo otros factores intervinientes⁷. Además de los factores de riesgo asociados al desarrollo de DPP comentados anteriormente, en la cirugía torácica existen algunos factores diferenciales. Entre ellos el tipo de cirugía, que se ha evaluado en algunos estudios como factor determinante en la persistencia del dolor. En dos estudios retrospectivos se objetivó una menor incidencia de DPP en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar mediante toracotomía anterior que en aquellos en que se realizaba toracotomía posterolateral^{55,56}. Por otra parte, el tipo de incisión en la toracotomía posterolateral, con o sin sección muscular, no ha demostrado diferencias en cuanto a la persistencia del dolor⁵⁷. La cirugía videotoracoscópica no está exenta de lesión nerviosa debido a la manipulación de los trócares contra las costillas adyacentes así como durante la minitoracotomía necesaria para la extracción de la pieza quirúrgica. La incidencia de DPP después de cirugía videotoracoscópica puede alcanzar las mismas cifras que tras toracotomía posterolateral según algunos estudios⁵⁸. Asimismo, la sutura intracostal en el cierre de la toracotomía se ha relacionado con una menor incidencia de DPP respecto a la sutura intercostal⁵⁰. Durante la toracotomía se produce por tanto una lesión nerviosa, que contribuye a la cronificación del dolor postoperatorio, aunque otros mecanismos patogénicos no bien estudiados tienen lugar.

1.1.4.1 Importancia del tratamiento del dolor agudo postoracotomía. Analgesia epidural

La presencia de dolor intenso durante el postoperatorio es un factor importante para el desarrollo de DPP tras toracotomía¹⁵. Actualmente a pesar de la disponibilidad de numerosos fármacos y técnicas analgésicas, el control del dolor agudo en el postoperatorio sigue siendo un reto⁵¹. El dolor, por otra parte, influye en gran medida en la aparición de complicaciones respiratorias, dificultando la eliminación de secreciones y reduciendo la capacidad ventilatoria⁵⁸. El tratamiento aislado con fármacos opioides no ha demostrado un óptimo control del dolor ni la prevención del DPP⁵⁹. Las estrategias de analgesia multimodal, es decir, la asociación de diferentes fármacos que actúen sobre diferentes mecanismos resultando en un efecto aditivo o sinérgico, han demostrado un mejor perfil de efectividad con menores efectos adversos⁶⁰. El grupo PROSPECT en 2008 publicó sus recomendaciones sobre la utilización de técnicas analgésicas regionales tras toracotomía, tras una revisión de 74 estudios aleatorizados que comparaban estas técnicas entre sí y con una analgesia sistémica con opioides⁶¹. La analgesia más efectiva consistía en la perfusión epidural torácica de anestésicos locales y opioides, iniciada en el preoperatorio o intraoperatorio y continuada durante los primeros 2-3 días del postoperatorio. El bloqueo paravertebral proporciona también una adecuada analgesia, comparable a la perfusión epidural, aunque no existe consenso sobre la combinación de fármacos o el tipo de técnica más efectivos, por lo que su utilización no está tan extendida^{62,63}. Por el contrario, los estudios que valoran los bloqueos intercostales muestran una tendencia de mayor intensidad del dolor y consumo de opioides, por lo que se recomiendan solamente cuando no es posible la realización de una epidural torácica o un bloqueo paravertebral⁶¹.

La analgesia epidural es una técnica establecida para el tratamiento del dolor postoperatorio que se ha utilizado desde hace décadas. Muchos estudios han demostrado además varios beneficios adicionales de esta técnica, como la disminución de la morbilidad cardiovascular, pulmonar y gastrointestinal⁶⁴, e incluso de la mortalidad⁶⁵ así como una disminución de la estancia hospitalaria⁶⁶. Estas ventajas han situado a esta técnica analgésica como el *gold standard* para el tratamiento del dolor después de cirugía mayor, justificando su mayor costo económico y sus riesgos potenciales. Sin embargo, la popularidad de esta técnica está disminuyendo en los últimos años por varios motivos, entre los que destacan la

reevaluación rigurosa de los estudios publicados que sugieren resultados menos optimistas, la adopción de técnicas quirúrgicas poco invasivas, los protocolos *fasttrack* en muchas cirugías, los tratamientos anticoagulantes cada vez más frecuentes y la aparición de otras técnicas analgésicas alternativas. Sin embargo, los datos disponibles actualmente demuestran que el control del dolor mediante analgesia epidural es excelente⁶⁷, así como la reducción de las complicaciones cardiovasculares y pulmonares en cirugía vascular mayor y en pacientes de alto riesgo⁶⁸. Existe alguna evidencia de que la analgesia epidural podría disminuir el riesgo de recurrencia del cáncer⁶⁹ y de la infección de la herida quirúrgica⁷⁰, aunque los estudios aún no son concluyentes⁷¹.

La mayoría de los estudios sobre analgesia epidural se focalizan en el dolor agudo sin investigar la influencia de la misma sobre el DPP⁵. La persistencia del dolor postoperatorio y la presencia de alodinia e hiperalgesia son el reflejo de la neuroplasticidad neuronal, cambios neuronales permanentes que se instauran como consecuencia del daño nervioso y tisular⁷². En la analgesia regional, los anestésicos locales interrumpen la transmisión de la señal nociceptiva desde el lugar de la lesión al sistema nervioso central, por lo que podrían prevenir la sensibilización⁷³. Por tanto, el anestésico local administrado mediante analgesia epidural, en la proximidad de las raíces nerviosas podría bloquear la transmisión dolorosa y prevenir los fenómenos de neuroplasticidad a nivel de la médula espinal¹. En cirugía torácica los resultados obtenidos en diferentes estudios muestran resultados contradictorios. Algunos estudios publicados con posterioridad al inicio de nuestro trabajo apuntan a una reducción del DPP en pacientes bajo analgesia epidural^{74,75}, mientras que otros no han reproducido estos resultados⁷⁶. En un metanálisis también publicado con posterioridad, se ha investigado la utilidad de la analgesia regional en la prevención del DPP⁷⁷. Se analizaron tres ensayos clínicos con 250 pacientes sometidos a toracotomía, objetivándose una menor probabilidad de DPP a los 6 meses en pacientes que recibieron analgesia epidural. El DPP postoracotomía supone un problema clínico y socioeconómico importante por lo que una reducción del mismo es clínicamente significativa, pero son necesarios más estudios dirigidos a confirmar los datos disponibles.

1.1.5 PAPEL DE LA KETAMINA EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL DOLOR PERSISTENTE POSTOPERATORIO

Como ya hemos referido anteriormente, el dolor agudo en el postoperatorio presenta aun una incidencia elevada a pesar de la utilización de pautas de analgesia multimodal. Por otra parte, el dolor no se limita al procesamiento de los *inputs* nociceptivos, sino que se puede asociar con la sensibilización del sistema nervioso central que en la clínica se traduce como hiperalgesia y que incrementa la percepción del dolor. Dado que los receptores NMDA juegan un papel importante en la plasticidad sináptica y están implicados en la facilitación del procesamiento del dolor a nivel central, la utilización de antagonistas de los receptores NMDA, como la ketamina, se ha estudiado en diferentes ámbitos clínicos con resultados contradictorios^{78,79}.

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Como se ha descrito previamente, este receptor participa en la neurotransmisión excitatoria en el sistema nervioso central tras su unión a glutamato, en la que se implican fenómenos de sumación y co-transmisión⁸⁰. Está específicamente ligado a cambios a largo plazo ya que su activación da lugar a la entrada de calcio en la neurona postsináptica, desencadenándose una cascada de eventos bioquímicos que incluyen la activación de proteína G y la transcripción de c-Fos. La activación de los receptores NMDA sucede cuando el estímulo doloroso es intenso y sostenido, produciéndose entonces la liberación de grandes cantidades de glutamato^{10,81}. Mientras se mantiene el potencial de membrana basal, el receptor se encuentra bloqueado por el magnesio extracelular, activándose cuando se produce la unión simultánea de glutamato y su co-agonista glicina⁸¹. La ketamina, por otra parte, interacciona con otros sistemas y receptores independientes de los receptores NMDA. Se ha identificado su acción agonista sobre los receptores opioides, inhibición de los receptores nicotínicos neuronales, activación del sistema inhibitorio descendente, liberación de adenosina y modulación de la producción de citocinas proinflamatorias⁸². Esta última, le confiere un efecto antiproinflamatorio que podría tener un papel en el efecto antihiperalgésico de la ketamina⁸⁰. Otro interesante efecto de la ketamina, investigado recientemente es su efectividad en el tratamiento de los estados depresivos⁸³. En la figura 4 se observa la activación de los receptores NMDA junto con otros implicados en los

procesos de dolor y se puede observar la gran complejidad de estos mecanismos y su dificultad para aislar la acción de unos y otros en la investigación.

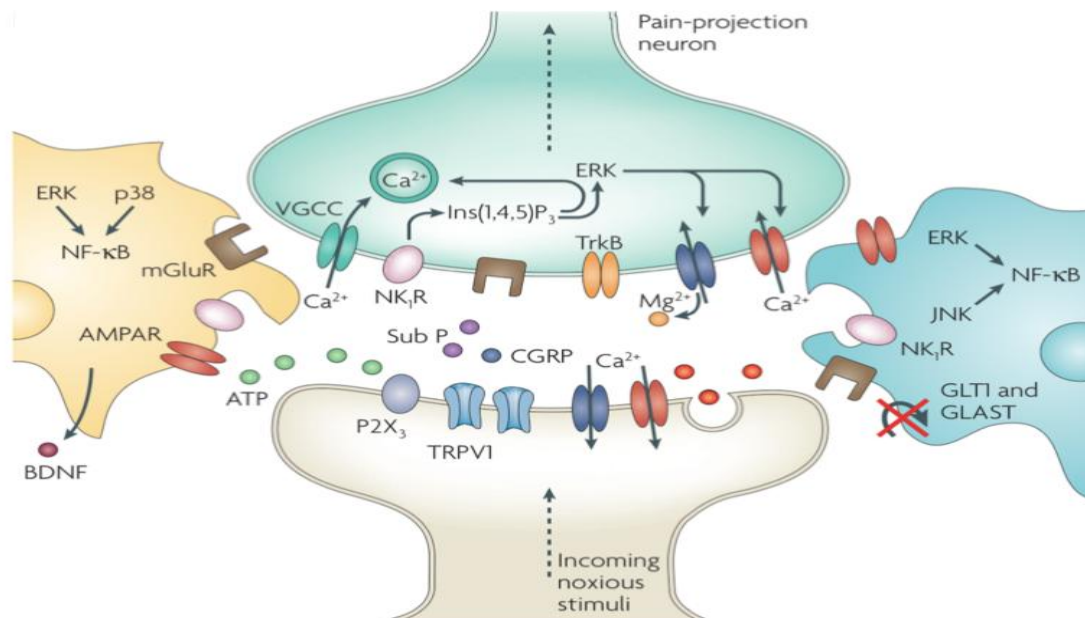


Figura 4. Moléculas implicadas en los procesos de dolor. Tras la comunicación sináptica repetida se produce un incremento en la respuesta de las neuronas de proyección del dolor del asta dorsal a los estímulos subsiguientes (sensibilización central). La coliberación de glutamato y neurotransmisores como sustancia P (sub P) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) media la activación de NMDAR, ocasionando corrientes de Ca²⁺ voltajedependientes (VGCCs). Además, se activan señales inositol-1,4,5-trifosfato (Ins(1,4,5)P₃) y proteinas mitogen-activadas, como kinasa extracelular regulada por señal (ERK), p-38 y kinasa c-Jun-N-terminal (JNK). En neuronas, la ERK puede sensibilizar aún más los receptores AMPA (AMPA) y NMDARs. La activación de purinoreceptores (P2X₃) por ATP, activación de receptores de sub P (el receptor neurokinina 1 (NK₁R)), activación de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) y la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) contribuye a aumentar la transmisión nociceptiva. Astrocitos y microglia expresan varios receptores de neurotransmisores y se activan por glutamato, ATP y sub P. En las sinapsis los transportadores de glutamato, transportador de glutamato 1 (GLT1) y transportador de aspartato y glutamato (GLAST), que son cruciales para compensar el glutamato sináptico, se disregulan tras exposición prolongada a elevados niveles de glutamato sináptico. La excitabilidad mantenida puede inducir activación de ERK, p38 y JNK en microglia y astrocitos. Cada una de estas quinasas puede activar la transcripción de factor nuclear κB (NF-κB), el cual induce la síntesis de factores inflamatorios. La regulación al alza del transient receptor potential channel V1 (TRPV1) tras inflamación contribuye aún más a la sensibilización a las señales nocivas. Durante este tiempo las fibras normales no-nociceptivas Aβ pueden también activar neuronas de proyección de dolor. Tomado de⁸⁴

La molécula de ketamina puede existir en dos formas o enantiómeros, S-ketamina o R-ketamina, aunque la mezcla racémica 1:1 es la que ha estado disponible en clínica hasta hace poco. Las propiedades físicas de los enantiómeros son las mismas, pero sus interacciones con otras moléculas pueden diferir⁸⁵. El tiempo de aclaramiento de la S-ketamina es superior al de la R-ketamina, así como su volumen de distribución. La S-ketamina tiene una potencia analgésica el doble que la mezcla racémica⁸⁶, y con menos efectos adversos, aunque esto último no está del todo confirmado. Las potenciales ventajas de la S-ketamina están en discusión en los últimos años⁸².

La ketamina tiene una vida media de distribución y de eliminación cortas y su estado de equilibrio se alcanza a las 10-15 horas. El metabolismo de la ketamina es en su mayor parte hepático a través del sistema del citocromo P450 y mediante la N-demetilación a norketamina. La norketamina es también un antagonista de los receptores NMDA, aunque tiene de 2 a 4 veces menor afinidad por el receptor que la ketamina⁸⁷.

Hasta hace unos años el interés de la ketamina en el tratamiento del dolor había sido mínimo⁸⁸, ya que utilizada como analgésico único por vía sistémica o espinal no conseguía un adecuado control del dolor e inducía importantes efectos adversos. A medida que se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología del dolor y específicamente del dolor postoperatorio, se ha revalorado la posible utilidad de la ketamina en el procesamiento del dolor, especialmente porque no se dispone de otros fármacos antiNMDA que puedan utilizarse en clínica de forma rutinaria⁸⁹.

Múltiples estudios han evaluado la ketamina a dosis bajas para el tratamiento del dolor postoperatorio con resultados contradictorios. La gran heterogeneidad de los mismos en cuanto a dosis utilizadas, vía y tiempo de administración, evaluación del dolor postoperatorio y tiempo de seguimiento, hacen que las revisiones y metanálisis al respecto no alcancen conclusiones válidas^{34,90,91,92}.

La utilización de ketamina en PCA (*patient controlled analgesia*) de morfina intravenosa parece efectiva en la reducción del dolor postoperatorio y el consumo de opioides tras cirugía torácica, aunque no así tras cirugía ortopédica o abdominal⁹³, sin riesgo aumentado de efectos adversos.

Un metanálisis reciente sobre la ketamina intravenosa en la analgesia postoperatoria⁷⁹, publicado cuando ya estaba en marcha nuestra investigación, analizó 70 ensayos clínicos demostrando una disminución del consumo de opioides en los pacientes tratados con ketamina y un aumento del tiempo transcurrido hasta la solicitud de analgesia. La mayor reducción en el consumo de opioides se produjo en aquellos pacientes intervenidos de cirugía abdominal alta o cirugía torácica así como aquellos que presentaron unas puntuaciones en la escala de EVA superiores a 7. No se objetivó reducción en el consumo de opioides cuando la puntuación del EVA era inferior a 4. En cuanto a la intensidad del dolor se demostró una reducción del mismo en las primeras horas en un 37% de los estudios y en las 24-72h en un 25% de los estudios. No se observaron efectos adversos graves, pero sí una mayor incidencia de alteraciones neuropsiquiátricas. En estos estudios no se encontró relación entre el momento de administración de la ketamina y la dosis con los resultados obtenidos.

En el tratamiento del dolor postoperatorio inmediato, la administración de ketamina epidural es atractiva al aproximarla a su lugar diana, aunque también controvertida. Mientras algunos estudios han demostrado una disminución del dolor postoperatorio^{94,95,96,97}, otros no⁹⁸, y hay pocos estudios que evalúen la eficacia de la ketamina epidural en perfusión continua. De Kock et al no objetivaron su eficacia en perfusión epidural en pacientes sometidos a resección de recto, aunque sí por vía intravenosa¹⁰⁰. En cirugía torácica, en un estudio reciente, se observó una reducción del dolor en pacientes con perfusión de ketamina epidural durante la intervención quirúrgica⁹⁹, aunque otros autores no demostraron su eficacia en la reducción del DPP tras toracotomía¹⁰⁰. Por otra parte existe la preocupación por su posible neurotoxicidad, que se ha atribuido al preservante cloranbutanol¹⁰¹. Sin embargo, dosis repetidas por vía epidural como las utilizadas en clínica de soluciones sin cloranbutanol no se han asociado con efectos neurotóxicos^{102,103}.

La dosis también varía en los diferentes estudios publicados, lo que podría suponer un factor importante en la demostración de su eficacia. Tucker et al¹⁰⁴ identificaron la concentración plasmática de ketamina capaz de obtener una disminución del dolor en pacientes tratados con opioides entre 30 y 120 ng/ml. Otro estudio objetivó una reducción en el consumo de morfina para concentraciones de 50-60 ng/ml¹⁰⁵. Con concentraciones de 150 ng/ml se observa una disminución de la hiperalgia inducida por capsaicina¹⁰⁶. Puesto que

con concentraciones superiores a 200 ng/ml se inducen efectos adversos, es importante no superar éstas. Sin embargo la dosis efectiva puede depender de otros factores como el tipo de intervención quirúrgica, la analgesia administrada, el momento y vía de administración..etc

La sensibilización del sistema nervioso se mantiene mientras lo hacen los inputs nociceptivos, por lo que el tratamiento con ketamina para prevención del DPP se ha de mantener durante todo el período intraoperatorio y también en el postoperatorio³⁴, aunque no está claro cuál es el tiempo óptimo¹⁰⁷.

La eficacia de la ketamina en la prevención del DPP es también controvertida. Un reciente metanálisis sugiere una reducción modesta pero significativa del DPP tras la administración de ketamina, aunque estos resultados han de interpretarse con cautela ya que se analizaron ensayos clínicos que incluían pocos pacientes¹⁰⁸. En algunos estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía torácica se ha objetivado una reducción de la hiperalgesia periincisional al mes de la cirugía tras la administración de ketamina epidural¹⁰⁹, así como una disminución del dolor a los 3 meses tras la administración de ketamina intravenosa en perfusión durante 72 horas¹¹⁰. Otros estudios recientes, sin embargo, no han demostrado su eficacia a largo plazo por vía intravenosa, a pesar de una disminución del dolor en el postoperatorio inmediato^{111,112} y su administración durante al menos 24 horas del postoperatorio^{111,112,113}, ni tampoco cuando se administraba por vía epidural¹⁰⁰. Por tanto, no es posible extraer conclusiones claras de la literatura probablemente por la falta de control de otras variables influyentes.

1.2 VALORACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Gran parte de la dificultad existente cuando se desea analizar los resultados de los trabajos publicados en el control del dolor postoperatorio proviene de la falta de homogeneidad en la valoración del dolor. Por otra parte, la mayoría de estudios valoran el síntoma dolor, que está influido por múltiples factores no controlables, con escalas subjetivas. La valoración de la nocicepción y sus cambios, asociado a la valoración de la sensación de dolor, permitiría una mayor objetividad, necesaria para poder avanzar en la investigación sobre el dolor postoperatorio. Por todo ello, es fundamental definir qué información proporciona cada uno de los tests disponibles en la valoración del dolor y la nocicepción.

1.2.1 METODOS SUBJETIVOS

El dolor se define como aquella experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño (IASP)². Se trata por tanto de un síntoma subjetivo de difícil evaluación. La caracterización del dolor en cuanto a intensidad, localización y cualidad del mismo es importante para un mejor tratamiento. El concepto de la evaluación del dolor como parte de la evaluación rutinaria en los pacientes hospitalizados se ha implantado en la última década. Teóricamente el dolor debería ser evaluado en todas sus facetas: intensidad, localización, repercusión emocional y semiología del dolor¹⁴. Existen escalas que valoran todas estas dimensiones, aunque son demasiado complejas para su utilización repetida en los pacientes postoperados¹⁴. El dolor agudo en el postoperatorio se ha evaluado habitualmente mediante escalas de dolor más sencillas como la escala visual analógica (EVA) o la escala numérica (NRS). Son escalas sensibles para la evaluación del dolor agudo en el postoperatorio y con buena correlación entre ellas¹⁵. Aunque la validación científica de las escalas es difícil, la escala de EVA parece ser la más adecuada y reproducible¹⁶. Ambas, sin embargo, son superiores a escalas como la escala de valoración verbal (VRS) que clasifica el dolor en ninguno, ligero, moderado y severo¹⁷. El dolor postoperatorio ha de ser evaluado varias veces al día en cada paciente, tanto en reposo como en movimiento, y se ha de evaluar la respuesta del mismo al tratamiento. El control del dolor durante la movilización, la tos o la respiración profunda es muy importante en el postoperatorio, ya que permite una reducción del riesgo tromboembólico y cardiovascular, así como una mejor

fisioterapia respiratoria¹¹⁸. Esto es crucial en cirugías de riesgo como la cirugía torácica, cardiovascular o abdominal alta. Por ello es importante evaluar el dolor al movimiento, que permitirá discriminar mejor qué tratamientos son más efectivos en su control. Asimismo es importante evaluar el dolor previamente a la intervención quirúrgica, ya que se ha descrito en aquellos pacientes con dolor preoperatorio una mayor intensidad del dolor postoperatorio inmediato, así como una mayor incidencia de DPP¹. En la figura 5 se muestran varias escalas subjetivas de valoración del dolor.

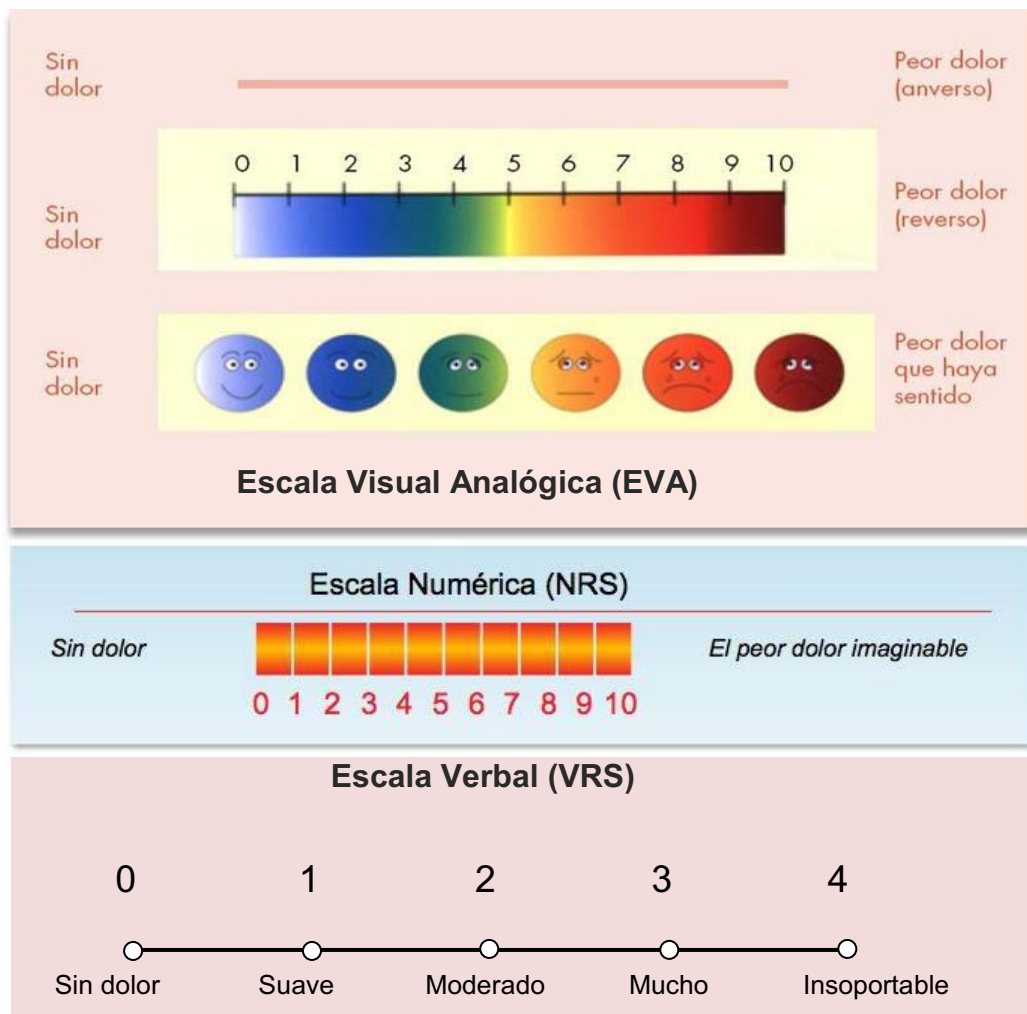


Figura 5. Escalas subjetivas de valoración del dolor

En los últimos años se ha subrayado la importancia de los cambios neurosensoriales que se producen como consecuencia de la lesión nerviosa durante la cirugía, y que pueden dar lugar a un dolor de características neuropáticas⁷². Este dolor neuropático puede pasar desapercibido en el contexto del dolor postoperatorio, y sin embargo su identificación y tratamiento son importantes para establecer un tratamiento adecuado. Además, este dolor puede cronificarse dando lugar a DPP. Se han descrito diferentes escalas subjetivas de valoración del dolor neuropático, entre las que destacan la escala LANSS¹¹⁹, el Cuestionario de Dolor Neuropático¹²⁰, el DN4¹²¹ o el Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático (NPSI)¹²². Éste último es un cuestionario, con la suficiente simplicidad para ser aplicado en pacientes postoperados y que permite además identificar subgrupos de pacientes con dolor neuropático. Consta de una lista de 10 descriptores que evalúan el dolor espontáneo, paroxístico y evocado y la intensidad del mismo mediante una escala del 0 al 10. Se trata de un test que ha sido validado y con una buena reproducibilidad. La investigación de las características del dolor en el período perioperatorio permite detectar la presencia de síntomas de dolor neuropático, aunque la caracterización de los cambios neurosensitivos se detecta mediante la exploración neurológica, preferiblemente con test sensoriales cuantitativos (QST)¹²³.

La evaluación del dolor no puede realizarse independientemente de la esfera psicológica y emocional del individuo. La catastrofización es una orientación emocional y cognitiva excesivamente negativa hacia el dolor. Se trata de una tendencia a enfocarse desmesuradamente en la sensación dolorosa, a magnificar los síntomas y a sentirse incapaz de controlarlos¹²⁴. Esta tendencia se ha relacionado con sensaciones más intensas de dolor, mayor persistencia del mismo, e incluso un aumento de la actividad inflamatoria^{125,46}. El test de catastrofismo evalúa esta dimensión del dolor que puede influir en el DPP¹²⁶ y consta de 13 ítems valorados del 0 al 4.

1.2.2 TEST SENSORIALES CUANTITATIVOS (QST)

El tratamiento del dolor perioperatorio se ha basado en el tratamiento de los síntomas. Sin embargo, un tratamiento dirigido a los mecanismos implicados en el desarrollo y mantenimiento del dolor podría ser más efectivo¹²⁷. Para conseguir este objetivo es necesario

disponer de medios diagnósticos que nos permitan dilucidar cuales son estos mecanismos específicos implicados en la transmisión nociceptiva en cada individuo.

Como se ha comentado anteriormente, el dolor postoperatorio y el DPP pueden ser la consecuencia de alteraciones del sistema nervioso, que se denominan bajo el término de neuroplasticidad. Es importante, por tanto, reconocer la presencia de estas alteraciones^{128,129}. Los test sensoriales cuantitativos (QST) cuantifican las respuestas obtenidas ante estímulos determinados y permiten la detección y cuantificación de la neuroplasticidad nociceptiva¹³⁰.

Los QST se han desarrollado como un método para el análisis de las alteraciones somatosensitivas, complementario a la exploración neurológica convencional¹³¹. Estos test consisten en una batería de métodos psicofísicos que miden la respuestas evocadas por estímulos mecánicos y térmicos cuya intensidad se controla por dispositivos más o menos automatizados¹³². La ventaja principal sobre la exploración convencional es una mayor precisión en la exploración de la funcionalidad de los sistemas sensoriales. Los QST se basan en una definición precisa de las propiedades del estímulo (modalidad, intensidad, características temporales y espaciales), el análisis cualitativo de la sensación evocada y la cuantificación de su intensidad. Incluyen la exploración de umbrales sensitivos (umbrales de detección y umbrales dolorosos). Se utilizan estímulos térmicos y mecánicos (estáticos y dinámicos) para explorar las diferentes modalidades sensoriales correspondientes a las distintas fibras nerviosas¹³³. La premisa básica de los QST es que el estímulo físico, aplicado bajo condiciones fisiológicas normales, activa una serie de receptores específicos que generan una serie de señales que se transmiten mediante componentes específicos del sistema nervioso. Estos componentes incluyen fibras nerviosas periféricas, y vías de transmisión desde el asta dorsal de la médula espinal al tálamo y las estructuras corticales implicadas en la percepción sensorial. Por tanto, todo el neuroeje ha de ser considerado cuando se interpretan los resultados de los QST.

Los QST se han utilizado durante las últimas décadas principalmente para la detección de déficits sensitivos en dolor crónico como los que tienen lugar en la polineuropatía diabética. La medición de los umbrales vibratorios y térmicos se consideran suficientemente fiables y se han incluido como criterios diagnósticos^{134,135}. En el campo del dolor neuropático, el interés

principal de los QST es confirmar la lesión del sistema somatosensorial. Asimismo permiten la exploración de las fibras mielínicas finas y las amielínicas, que no pueden ser exploradas mediante estudios de conducción. Suponen un complemento a la exploración neurológica, aunque pocos estudios han comparado directamente los resultados de los QST con la exploración clínica estándar¹³⁶ y por tanto la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del dolor neuropático se desconocen¹³³. La escasa aplicación de los QST en la práctica clínica se debe por una parte a la falta de estandarización de las exploraciones y por otra a la falta de datos de normalidad poblacional. El *German Research Network on Neuropathic Pain* (DFNS) desarrolló hace unos años un protocolo de QST que incluía 7 test y 13 parámetros y definió una serie de valores de normalidad para umbrales de detección térmicos y mecánicos y umbrales de dolor para la mano, pie y cara de voluntarios sanos¹³⁷. En este estudio se confirmó la influencia de la edad, el sexo y el lugar de estimulación en los resultados³⁶ así como una gran variabilidad en los umbrales de dolor, aunque no tanto en los de detección mecánicos y térmicos. Esta variabilidad hace difícil interpretar los resultados en un paciente individual. Asimismo, no se ha estudiado la reproducibilidad del protocolo y tampoco la sensibilidad y reproducibilidad para el diagnóstico de alteraciones sensitivas en diferentes situaciones clínicas. Otra posibilidad en la interpretación de los resultados de los QST, es la comparación de éstos con los obtenidos en la exploración del área contralateral del mismo individuo, no afectada. Sin embargo, en muchas condiciones médicas el lado contralateral puede no ser normal. Y, por otra parte, en los síndromes de dolor neuropático puede existir afectación contralateral debido a fenómenos de neuroplasticidad central^{138,139}.

Los QST se han utilizado en ensayos clínicos para demostrar las diferentes dianas específicas de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático^{140,106}. También se han utilizado para estudiar el curso clínico de diferentes síndromes dolorosos. Por ejemplo, las exploraciones con QST en pacientes con herpes zoster agudo no predijo aquellos pacientes que desarrollarían neuralgia postherpética¹⁴¹. Aunque los QST han ayudado a determinar algunos de los papeles de las fibras nerviosas en algunas condiciones específicas¹⁴², aun no se ha conseguido desentrañar la relación entre los síntomas clínicos y la fisiopatología del dolor.

Se han utilizado diferentes métodos para explorar los umbrales sensoriales con QST. Los más comúnmente utilizados son el método de los límites y el método de los niveles¹⁴³. En el método de los límites se aumenta o disminuye la intensidad del estímulo aplicado hasta que el individuo percibe el estímulo (detección de umbral sensitivo) o hasta que lo percibe como doloroso (detección de umbral de dolor) o bien hasta que deja de percibirlo y detiene dicho estímulo mediante algún sistema, generalmente apretando un botón. Los umbrales se calculan como la media de los valores obtenidos durante una serie de estímulos. Este método implica la influencia del tiempo de reacción inherente al mismo¹⁴⁴ y es muy dependiente de las habilidades motoras del paciente y de la atención. En el método de los niveles¹⁴⁵, se aplican una serie de estímulos predeterminados en cuanto a su modalidad e intensidad y para cada estímulo el individuo ha de decir si es o no percibido. La intensidad del siguiente estímulo en las series aumenta o disminuye automáticamente según la respuesta obtenida. Cada estímulo que es percibido se sigue generalmente de otro de menor intensidad y viceversa. Este método no depende del tiempo de reacción, aunque su realización precisa más tiempo.

La información obtenida en la exploración con QST ha de considerarse a la luz de algunos aspectos limitantes, metodológicos e inherentes a la propia naturaleza de los mismos. Existen una serie de requisitos para realizar la exploración con éxito¹³⁰. Por una parte, el individuo ha de ser capaz de comprender las instrucciones del test y durante su realización ha de permanecer alerta y responder según las instrucciones. Algunos motivos de variabilidad pueden ser los déficits cognitivos, la falta de atención, la ansiedad..etc. Los estímulos aplicados han de estar estandarizados en cuanto su intensidad, duración, frecuencia y área de aplicación. Las instrucciones que se dan al paciente han de ser simples y repetidas. Asimismo, los investigadores han de estar entrenados en cada paso de los procedimientos. La estandarización de todos estos elementos, aunque reconocida en la literatura previa, aun no se ha adoptado en la investigación o en la práctica clínica.

Los QST disponibles exploran diferentes modalidades sensoriales según el estímulo aplicado. Los test de exploración de la sensibilidad mecánica exploran los diferentes receptores y fibras de conducción según la cualidad del estímulo aplicado. La sensibilidad al tacto fino se explora mediante estímulos mecánicos de muy baja intensidad, generalmente cercanos al

umbral de percepción. Estimulan los mecanorreceptores de bajo umbral y la información nerviosa se conduce a lo largo de las fibras mielinizadas A β . La sensibilidad incrementada a estos estímulos de tacto ligero se manifiesta clínicamente como alodinia mecánica e indica una activación patológica de la transmisión nociceptiva a nivel del sistema nervioso central. Cuando el estímulo se aplica mediante instrumentos acabados en punta o filamentos, se pueden activar los mecanorreceptores de bajo umbral resultando en una sensación de presión inocua o bien los mecanorreceptores de alto umbral, dando lugar a una sensación de dolor agudo. Estas modalidades sensoriales pueden ser exploradas mediante los filamentos de von Frey o monofilamentos de Semmes-Weinstein que se utilizan frecuentemente para determinar umbrales de sensibilidad. Se fundamentan en el hecho de que la aplicación de un pelo (o monofilamento de plástico) ejerce una presión creciente sobre la piel a medida que se presiona con él hasta el punto en que comienza a curvarse. Una vez que se produce la curvatura del mismo la presión permanece constante. Esta propiedad física permite, en principio, una buena reproducibilidad en su aplicación¹⁴⁶. La fuerza de curvatura necesaria para cada filamento es proporcional a su diámetro e inversamente proporcional a su longitud. El primer dispositivo que utilizó un monofilamento fue diseñado por M. von Frey hace más de 80 años y consistía en un pelo de caballo unido a una púa de cardo. Semmes y Weinstein popularizaron este método en forma de un set de monofilamentos de nylon de diferente diámetro unidos a un mango de plástico. Esta configuración ha sobrevivido hasta el presente con ligeras modificaciones. Los filamentos están calibrados en una escala logarítmica que va de 0.008 g a 300 g (0.08 mN a 2943 mN) con una desviación estándar del 5%. Los números que identifican cada filamento, de 1.65 a 6.65 representan el logaritmo de la fuerza en mg¹⁴⁷. Mientras que los filamentos más finos estimulan fibras A β (mecanorreceptores de bajo umbral), los más gruesos podrían estimular también las fibras nociceptivas A δ o incluso fibras C (mecanorreceptores de alto umbral). Por tanto, a parte de su utilidad en la determinación de umbrales sensitivos, los VFM pueden ser útiles para determinar la presencia de alodinia mecánica.

Otra modalidad de sensibilidad mecánica es la sensibilidad al pinchazo o *pinprick*; se explora mediante la aplicación de sondas que finalizan en una aguja más o menos roma¹⁴⁸. En este test se estimulan los mecanorreceptores de alto umbral y las fibras A δ . Se utiliza para determinar déficits sensoriales o hiperalgesia mecánica cuando la sensación provocada es más

dolorosa de lo normal. Aunque existen varios instrumentos de exploración del *pinprick*, no hay un método estandarizado de aplicación y la fuerza aplicada depende del evaluador, aunque con alguno de los test como el Neuropen® se estima en unos 40g. La sensibilidad a la presión en tejidos profundos se explora mediante algómetros de presión, que ejercen una presión cuantificable mediante una sonda de base más o menos amplia aplicada en la piel. La presión generalmente se aplica de forma creciente para evaluar el umbral de dolor a la presión, definido como la fuerza en la que el paciente refiere dolor^{149,150}. La sensación vibratoria representa un tipo de sensibilidad al tacto o la presión que varía rítmicamente. Generalmente se ha explorado utilizando un diapasón, aunque se han desarrollado varios sistemas automatizados para aumentar la validez del test¹⁵¹. La sensibilidad térmica se transmite mediante fibras A δ y C. Varios métodos se han utilizado para la evaluación de los umbrales térmicos y de los umbrales de dolor al frío y al calor y actualmente, existen dispositivos automatizados que utilizan un dispositivo Peltier, que cambia de forma rápida y fiable la temperatura^{152,151} (ver tabla 2).

Tipo de estímulo	Fibras nerviosas	Vía de transmisión	QST
Mecánicos:			
Tacto ligero	A β	Lemniscal	VFM
Vibración	A β	Lemniscal	Vibrómetro
Pinchazo	A δ , C	Espinotalámica	Pins calibrados
Presión	A δ , C	Espinotalámica	Algómetro
Térmicos:			
Frío	A δ , C	Espinotalámica	Dispositivos térmicos automatizados
Calor	C	Espinotalámica	
Calor dolor	C, A δ	Espinotalámica	
Frío dolor	C, A δ	Espinotalámica	

Tabla 2. QST según el tipo de estímulo aplicado y las fibras nerviosas estimuladas

Una de las limitaciones más importantes de los QST es la falta de estudios de reproducibilidad para muchos de los test y la diversidad de resultados en los existentes. Esto

es probablemente debido a la utilización de diferentes equipos, algoritmos de exploración, poblaciones y métodos estadísticos¹³⁰. La falta de un “*gold standard*” en el diagnóstico del dolor neuropático, confiere asimismo una escasa especificidad a los QST¹⁵³.

La reproducibilidad de un test es un requisito indispensable para el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo así como para la evaluación por diferentes examinadores^{154,143}. La reproducibilidad de los QST puede estar influida por varios factores, como el equipo utilizado, el tamaño de la sonda térmica, el método utilizado, la población estudiada y el número de pacientes incluido, el número de examinadores, las características del estímulo y los lugares de estimulación, así como el tiempo transcurrido entre las diferentes exploraciones^{133,143}. Algunos investigadores han comparado el método de los límites con el de los niveles. La reproducibilidad para los umbrales térmicos y vibratorios fue similar en el estudio de Claus et al¹⁵⁵, aunque Yarnitsky encontró una mejor reproducibilidad con el método de los niveles¹⁵⁶. El lugar de estimulación también parece influir en la reproducibilidad de la estimulación térmica, con una mejor reproducibilidad en la mano que en el pie¹⁵⁷. Respecto al tiempo entre las exploraciones, Fagius et al encontraron que los umbrales vibratorios eran más reproducibles con intervalos cortos¹⁵⁸. Asimismo la reproducibilidad en individuos sanos es probablemente mejor que en pacientes con neuropatías¹⁵⁹.

El umbral de percepción vibratorio, de percepción térmico y el umbral de dolor al calor parecen reproducibles durante estudios cortos (1 a 8 semanas)¹⁴³. La reproducibilidad de los test ante estímulos mecánicos ha sido poco estudiada. Un estudio de reproducibilidad de los VFM desarrollado en 68 pacientes diabéticos consideró los filamentos como suficientemente reproducibles tanto intraobservador como interobservador¹⁶⁰.

Los QST presentan, como se ha comentado, algunas limitaciones que han impedido en parte su utilización en la práctica clínica rutinaria. No se trata de test “objetivos” que cuantifican el dolor, sino que dependen de la respuesta y cooperación del paciente y de su correcta aplicación. Se trata de tests no específicos de la función del sistema nervioso periférico, y las alteraciones del sistema nervioso central influyen en los resultados. Asimismo la exploración de fibras nerviosas específicas es difícil con un test determinado ya que la mayoría de ellos estimulan varias terminaciones sensitivas. Muchos de los test carecen de estudios adecuados de reproducibilidad que los confirmen como instrumentos válidos en el diagnóstico y

seguimiento de los pacientes con dolor. Y por último la exploración de un paciente requiere un tiempo que según el contexto clínico puede ser excesivo, como es el caso del período perioperatorio. Estas dificultades e incertidumbres que se dan en la clínica neurológica todavía son más flagrantes en la exploración del paciente postoperado.

Sin embargo, si una de las dificultades de los QST es la falta de un patrón estándar para realizar comparaciones, el paciente quirúrgico permite la situación única de ser su propio control ya que no existen alteraciones previamente a la cirugía y se pueden realizar los tests en situación basal.

1.3 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION DE ESTA TESIS DOCTORAL

El DPP es un problema clínico relevante que afecta a un alto porcentaje de pacientes en algunos tipos de cirugía como la toracotomía. Los resultados de estudios que pretenden una disminución del DPP son contradictorios, en gran parte porque sus diseños no controlan o ni siquiera consideran muchos de los factores que actualmente se reconocen influyentes en su desarrollo. Los estudios dirigidos a bloquear la activación de los receptores NMDA, cruciales en el desarrollo de cambios en el sistema nervioso tras el dolor agudo postoperatorio, utilizan ketamina, el único fármaco de este grupo de uso intravenoso. Sin embargo, los regímenes y dosis de administración de ketamina publicados son extraordinariamente heterogéneos. Por ello planteamos en nuestra investigación un diseño en el que se controlaran la mayoría de los factores posibles, pero sobre todo que garantizara el control de uno de los más influyentes, el dolor postoperatorio, mediante analgesia epidural con anestésicos locales y opiáceos. A este régimen analgésico se añadió ketamina a las dosis máximas tolerables para no actuar en límites subterapéuticos. Asimismo, para demostrar objetivamente los efectos de este tratamiento debíamos objetivar al máximo los resultados y valorar cambios en la nocicepción además del dolor y de la esfera psicológica.

El conocimiento de que los cambios que conducen al DPP se producen fundamentalmente a nivel de la médula espinal inducía a pensar que la administración de ketamina por vía epidural alcanzaría los receptores NMDA del asta posterior de la médula en mayor concentración permitiendo menores niveles sistémicos y por tanto menores efectos indeseables. Demostrar la hipótesis de que la acción de la ketamina epidural era espinal precisaba comparar los niveles sistémicos obtenidos con la misma dosis por ambas vías. Además, se debía confirmar que las soluciones administradas durante 48 horas eran estables.

No se disponía de información sobre la valoración de la nocicepción en el paciente postoperado mediante tests sensoriales cuantitativos (QST) y por tanto era precisa su validación antes de su aplicación para valorar la eficacia de la ketamina en la prevención del DPP. Era necesario realizar un estudio sobre reproducibilidad de algunos de estos tests.

Por todas las razones expuestas anteriormente, creemos justificada la línea de investigación de esta tesis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

Los test sensoriales cuantitativos (QST) permiten establecer la evolución del área de hiperalgesia alrededor de una incisión quirúrgica de manera reproducible. Los filamentos de von Frey y el von Frey Electrónico, test de valoración de la hiperalgesia mecánica, constituyen test fiables que muestran una adecuada reproducibilidad.

La ketamina, por su acción antagonista de los receptores NMDA a nivel espinal, favorece la disminución de los fenómenos de hiperalgesia postoperatoria, tanto en intensidad como en el área de manifestación de la misma. El área de hiperalgesia secundaria se correlaciona con la persistencia del dolor postoperatorio a largo plazo. La asociación de ketamina al tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía de toracotomía reduce el área de hiperalgesia y la persistencia del dolor postoperatorio a largo plazo.

La ketamina por vía epidural es más efectiva que por vía intravenosa.

OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia de la ketamina epidural e intravenosa en la disminución del dolor persistente postoperatorio tras toracotomía y en la reducción de la hiperalgesia periincisional (secundaria). Evaluar de forma paralela la fiabilidad de los test sensoriales cuantitativos de valoración de la hiperalgesia mecánica, los filamentos de von Frey (VFM) y el von Frey Electrónico.

Específicos:

Artículo 1

- 1- Evaluar la reproducibilidad intraobservador e interobservador de los VFM en voluntarios sanos.
- 2- Evaluar la reproducibilidad intraobservador e interobservador de los VFM en pacientes hospitalizados.

- 3- Evaluar la reproducibilidad intraobservador e interobservador del von Frey Electrónico en voluntarios sanos.
- 4- Evaluar la reproducibilidad intraobservador e interobservador del von Frey Electrónico en pacientes hospitalizados.
- 5- Evaluar el tiempo empleado en la realización de ambos QST.

Artículo 2

- 1- Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina intravenosa y epidural en la incidencia de dolor postoperatorio persistente a los 6 meses de la cirugía.
- 2- Evaluar el área de hiperalgesia secundaria mediante QST de valoración de la sensibilidad mecánica y vibratoria, cuantificar dicha área por planimetría y comparar su tamaño a lo largo del tiempo hasta los 6 meses del postoperatorio de toracotomía en relación al tratamiento con ketamina y a la persistencia del dolor.
- 3- Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la ketamina intravenosa y epidural en la reducción del área de hiperalgesia secundaria hasta los 6 meses del postoperatorio y correlacionarlo con la persistencia del dolor postoperatorio.
- 4- Comparar las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de ketamina por vía epidural e intravenosa.
- 5- Analizar la estabilidad de la solución epidural de ropivacaina, fentanilo y ketamina y la de la solución intravenosa de ketamina en bomba elastomérica durante la duración del tratamiento.



PACIENTES Y METODO

3.1 ASPECTOS METODOLOGICOS COMUNES A LOS DOS ARTICULOS

El estudio se inició gracias a la concesión del Premio Fin de Residencia Emili Letang del Hospital Clinic en 2008, para la realización del proyecto de investigación: “Evaluación y prevención de la cronificación del dolor postoperatorio tras toracotomía”

Este proyecto de investigación se llevó a cabo en pacientes intervenidos en el Hospital Clinic de Barcelona y se dividió en dos partes, que dieron lugar a cada uno de los dos artículos publicados.

En primer lugar, se evaluó la reproducibilidad de dos QST de valoración de la sensibilidad mecánica, los filamentos de von Frey (VFM) y el von Frey electrónico (VFE), que se utilizarían posteriormente para valorar la alodinia mecánica en el artículo 2. El objetivo de este estudio fue evaluar la validez de estos métodos, valorando el grado de reproducibilidad interobservador, es decir, si el resultado de los mismos era dependiente del evaluador que realizaba los test y el grado de reproducibilidad intraobservador, es decir, si el resultado dependía del momento en que se realizaba el test por un mismo evaluador.

Posteriormente se inició el proyecto de evaluación de la ketamina en la prevención del dolor persistente postoperatorio tras toracotomía. Este proyecto consistió en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en que se evaluó la eficacia de la ketamina intravenosa y epidural en la prevención del dolor persistente en cirugía de toracotomía así como en la reducción de la hiperalgesia periincisional.

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Clinic de Barcelona y se obtuvo el consentimiento informado.

3.2 PACIENTES Y METODO DEL ARTICULO 1:

Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. Clin J Pain. 2012; 28(4):318-23

3.2.1 Participantes

El estudio se realizó en individuos de ambos sexos para evaluar la reproducibilidad de los tests en individuos sanos y en pacientes hospitalizados. El Grupo 1 estaba formado por 30 voluntarios sanos reclutados de entre el personal médico del Servicio de Anestesia del Hospital Clinic de Barcelona. El Grupo 2 estaba formado por 28 pacientes hospitalizados tras intervención de prótesis total de rodilla, de forma consecutiva. El estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética del hospital y todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Se explicó el procedimiento a los participantes de forma detallada. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: enfermedades del sistema nervioso central o periférico, medicación o condiciones que provocaran una disfunción del sistema nervioso central o periférico o historia familiar de enfermedad neuromuscular. En el Grupo 2 el consentimiento informado se obtuvo el día previo a la intervención quirúrgica tras una explicación detallada del procedimiento a realizar. Los test se realizaron el segundo y tercer día del postoperatorio.

El procedimiento quirúrgico y anestésico fue el mismo para todos los pacientes del Grupo 2. En todas las intervenciones se realizó anestesia intradural y la analgesia postoperatoria consistió en una perfusión femoral continua de ropivacaína 0,2%. No se administró ninguna medicación que afectara el sistema nervioso central durante los primeros tres días del postoperatorio. El único analgésico con efecto sistémico utilizado fue el dexketoprofeno.

3.2.2 Evaluación de los QST

Los test se realizaron en condiciones idénticas para los dos grupos y en dos días consecutivos. Las mediciones se realizaron con los individuos sentados en posición confortable, en una habitación silenciosa a una temperatura aproximada de 22 °C. Las zonas en que se realizaron los test fueron la parte anterior de antebrazo y la pared abdominal en este orden. Se explicó detalladamente el test a cada participante, que mantuvo los ojos cerrados

durante el mismo. Dos investigadores entrenados en la utilización de ambos QST en pacientes postoperados (Observador A y Observador B) realizaron el test a cada participante en cada una de las zonas, primero con los VMF y después con el von Frey Electrónico. Para evitar sesgos, el Observador B era ciego a las mediciones del Observador A y viceversa. Se realizó una pausa de 5 minutos entre las exploraciones realizadas por cada observador. Los test fueron repetidos a las 24 horas invirtiendo el orden de los observadores.

3.2.3 Filamentos de von Frey

El umbral de dolor a la presión se determinó primero con los filamentos de von Frey, utilizando un set de filamentos de nylon de longitud constante y diámetro creciente (Bioseb®, Francia), que se observan en la figura 6.



Figura 6. Filamentos de von Frey

Se seleccionaron cuatro VFM de 1, 4, 100 y 300 mg, como se observa en la tabla 3, que se aplicaron en orden creciente de grosor (método de los límites)¹⁶¹. Con el método de los límites los estímulos son presentados en orden ascendente o descendente, obteniéndose una respuesta (si/no) ante cada uno de ellos. La serie de estímulos continúa hasta que la respuesta cambia. Mientras que los filamentos más finos estimulan las fibras A β , permitiendo estudiar los fenómenos de alodinia, los más gruesos podrían estimular también las fibras nociceptivas A δ o incluso fibras C, que pondría de manifiesto fenómenos de hiperalgesia. Cada filamento se aplicó perpendicularmente a la piel durante aproximadamente 2 segundos hasta que se producía una curvatura de 3-5 mm. Se pidió a cada participante que señalara de manera clara cuando percibía el estímulo como desagradable. Cada filamento se aplicó tres veces con un

intervalo de 10 segundos entre dos aplicaciones sucesivas para evitar la sumación temporal. El “filamento umbral de dolor” se definió como aquel filamento para el que al menos dos de las tres aplicaciones fueran percibidas como desagradables

Tamaño	4,08	4,56	6,1	6,65
Fuerza (g)	1	4	100	300

Tabla 3. Equivalencia de tamaño y fuerza de los filamentos de Von Frey (VFM) aplicados en el estudio

3.2.4 Von Frey Electrónico

Posteriormente se determinó el umbral de dolor a la presión utilizando un algómetro de presión, el von Frey Electrónico (Electronic Von Frey Anesthesiometer IITC®, USA), que se observa en la figura 7. El sistema está provisto de una sonda que acaba en una punta rígida de 0,8 mm de diámetro. El sistema electrónico del aparato permite que los resultados de los test sean grabados. Es por lo tanto capaz de registrar y guardar los datos obtenidos al aplicar presiones entre 0,1 g y 1000 g. El algómetro se aplicó de forma perpendicular a la superficie cutánea, con intensidad creciente. Los participantes señalaban cuando el estímulo era percibido como doloroso, considerándose dicho valor de presión como el umbral de dolor. El test se repetía tres veces en cada localización considerándose el umbral como la media de los tres valores obtenidos.



Figura 7. Von Frey Electrónico

3.2.5 Tiempo empleado

Cada observador cronometró el tiempo empleado en realizar ambos test en cada una de las dos localizaciones. Esta variable se consideró importante dadas las limitaciones que tienen las exploraciones para el paciente en el periodo postoperatorio, ya de por sí molesto.

3.2.6 Análisis estadístico

Las variables descriptivas como la edad o el tiempo se expresaron como media+/- desviación estándar (DS), mientras que el sexo se expresó como frecuencia. El umbral de dolor a la presión medido con los VFM se consideró como una variable ordinal de menor a mayor grosor de filamento, mientras que el umbral de dolor medido con el von Frey Electrónico se consideró como una variable cuantitativa. El coeficiente Kappa se utilizó para analizar la reproducibilidad intra e interobservador de los VFM y el coeficiente de Lin se utilizó para analizar la reproducibilidad del von Frey Electrónico. El grado de concordancia medido con dichos coeficientes se dividió en las siguientes categorías: 0,21-0,40 leve; 0,41-0,60 moderada; 0,61-0,80 buena; 0,81-1,00 casi perfecta. Las diferencias entre los tiempos empleados en cada test se analizaron mediante t-test. Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS versión 16 y se consideró como nivel de significación $p < 0,05$.

3.3 PACIENTES Y METODO DEL ARTICULO 2:

Tena B, Gomar C., Rios J. Perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. Clin J Pain 2013; Nov 25 (Epub ahead print)

3.3.1 Pacientes

Este estudio aleatorizado controlado doble ciego fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clinic de Barcelona y fue registrado en el ClinicalTrials.gov bajo el número NCT01243801. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años sometidos a toracotomía posterolateral para resección pulmonar desde Septiembre de 2008 a Enero de 2011. El consentimiento informado se obtuvo en todos los casos el día anterior a la intervención quirúrgica. Como criterios de exclusión se consideraron: la negativa del paciente; presencia de dolor crónico o ingesta crónica de analgésicos; historia de adicción a drogas; presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas; contraindicación al tratamiento con ketamina, ropivacaína, paracetamol u opioides; contraindicación a la colocación de un catéter epidural; cirugía de urgencias. Una vez incluidos los pacientes, la imposibilidad de colocación del catéter epidural o de la extubación inmediata del paciente y la necesidad de reintervención fueron considerados asimismo criterios de exclusión. Los pacientes incluidos se clasificaron según la escala de la American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status en ASA I, II o III.

El día anterior a la cirugía, se explicó a los pacientes incluidos el funcionamiento de la PCA (*Patient Controlled Analgesia*), las escalas que se utilizarían durante el estudio: EVA (*Escala Visual Analógica*), NPSI (*Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático*) y test de catastrofismo, y los QST (VFM, von Frey Electrónico y test vibratorio). Asimismo se realizaron los test, que fueron considerados como medidas basales. Se explicó a los pacientes que tenían que señalar como “dolorosa” en los QST aquella sensación que percibieran como lo suficientemente molesta para que quisieran que se interrumpiera inmediatamente la estimulación.

3.3.2 Procedimientos anestésico y quirúrgico

La cirugía se llevó a cabo en programa de mañana en todos los casos. Se administró diazepam sublingual 5-10 mg la noche previa y 1 hora antes de la inducción anestésica como premedicación. Previamente a la inducción anestésica se colocó un catéter epidural torácico a nivel T7-8 o T8-9 dejando 3 cm en el espacio epidural. Se administró una dosis prueba de 3 ml de lidocaína 2% para excluir la situación intradural o intravascular del catéter. La inducción anestésica se realizó con midazolam (0,05 mg/kg), fentanilo (2,5 mcg/kg), propofol (2 mg/kg) y cisatracurio (0,2 mg/kg). Se colocó un tubo de doble luz para realizar ventilación unipulmonar. La monitorización incluyó ECG, pulsioxímetro, presión arterial invasiva, presión venosa central a través de la vena subclavia ipsilateral a la toracotomía, capnografía, diuresis e índice bispectral (BIS). La anestesia se mantuvo con desflurano 4-6% (BIS 40-50), remifentanilo (limitando dosis a 0,1-0,2 mcg/kg/min) y cisatracurio (0,1 mg/kg/h). Se mantuvo la estabilidad hemodinámica, con restricción de volumen y bolus de efedrina si precisaba. Se inició la ventilación unipulmonar en decúbito lateral previamente a la incisión quirúrgica.

Todas las toracotomías fueron realizadas por el mismo equipo de cirujanos torácicos, por vía posterolateral a nivel del cuarto o quinto espacio intercostal, sin resección costal y con suturas pericostales. Antes del cierre de la toracotomía se colocaron dos drenajes torácicos convencionales (28F), apical y basal. El remifentanilo y el desflurano se pararon tras el cierre de la toracotomía. Los pacientes se extubaron en quirófano tras la educación y reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmina.

Analgesia postoperatoria

Todos los pacientes recibieron analgesia epidural torácica según el estándar de analgesia postoperatoria para toracotomías en nuestro centro, sobre la que se añadió el protocolo del estudio (ver más adelante: diseño del estudio). La analgesia se inició de 15 a 20 minutos antes del cierre de la piel con 6-8 ml de ropivacaina 0,2% epidural, seguido de una PCA epidural (500 ml de ropivacaina 0,2% y fentanilo 2 mcg/ml) que se mantuvo durante 48 horas. La bomba de PCA se programó para administrar 4-5 ml/h, dos bolus de 4ml y un tiempo de cierre de 20 minutos. La analgesia epidural se suplementó con paracetamol 1g/6h intravenoso. No se administraron otros AINEs, pautándose metamizol 2 g si se precisaba

analgesia adicional. Se añadió suero fisiológico o ketamina a la perfusión epidural o por vía intravenosa mediante una bomba elastomérica según el grupo (ver más adelante: diseño del estudio). En la figura 8 se muestran las bombas de PCA y elastoméricas utilizadas en el estudio.



Figura 8. PCA y bombas elastoméricas utilizadas en el estudio.

Después de las primeras 48 horas y tras la retirada de la PCA epidural y de la bomba elastomérica, la analgesia se mantuvo con metamizol y paracetamol intravenosos y metadona subcutánea de rescate. Todos los pacientes fueron ingresados en UCI durante las primeras 24 horas. Las constantes vitales fueron registradas cada hora durante las primeras 24 horas y cada 8 horas posteriormente.

3.3.3 Diseño del estudio

Se trata de un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los tres grupos utilizando un procedimiento de aleatorización generado por ordenador (GraphPad Statmate 1.0 software). Para enmascarar los grupos, el procedimiento fue el mismo en todos ellos: cada paciente recibió un bolus de 5 ml tanto intravenoso como epidural (ketamina racémica sin preservante o suero fisiológico) 15 minutos antes de la incisión quirúrgica, así como una perfusión epidural continua con la bomba de PCA y una perfusión intravenosa continua con la bomba elastomérica de 300 ml a una velocidad de

5 ml/h (Baxter®) durante las primeras 48 horas. Los 3 grupos recibieron los siguientes tratamientos, que se esquematizan en la tabla 4.

- *Grupo Kep* recibió un bolus epidural de 0,5 mg/kg de ketamina y un bolus intravenoso de suero fisiológico previamente a la incisión y en el postoperatorio ketamina 0,25 mg/kg/h en la perfusión epidural y una perfusión continua intravenosa de suero fisiológico en la bomba elastomérica.
- *Grupo Kiv* recibió un bolus epidural de suero fisiológico y un bolus intravenoso de 0,5 mg/kg de ketamina previamente a la incisión y en el postoperatorio ketamina 0,25 mg/kg/h intravenosa en la bomba elastomérica y suero fisiológico en la perfusión epidural.
- *Grupo S* recibió un bolus epidural y un bolus intravenoso de suero fisiológico previamente a la incisión y perfusión continua intravenosa y epidural de suero fisiológico en el postoperatorio.

Grupo/Vía	Intravenosa preincisión quirúrgica	Epidural preincisión quirúrgica	Postoperatorio
Grupo Kiv	Ketamina 0,5 mg/kg en 2 ml SF	2 ml SF	Ketamina 0,25 mg/kg/h iv + PCA R/F ep
Grupo Kep	2ml SF	Ketamina 0,5 mg/kg en 2ml SF	SF 5 ml/h iv+ PCA R/F/K ep
Grupo S	2 ml SF	2 ml SF	SF 5 ml/h iv+ PCA R/F ep

Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural; Grupo S: suero fisiológico. SF= Suero fisiológico; PCA R/F/K= PCA de ropivacaína, fentanilo y ketamina

Tabla 4. Grupos de estudio y tratamiento

3.3.4 Variables analizadas

Escalas subjetivas

El EVA en reposo se registró a las 2h, 4h, 24h, 72h, 7 días, 3 meses y 6 meses después de la cirugía y el EVA a la tos en los mismos tiempos excepto a las 2h. La figura 9 muestra la escala de EVA utilizada.

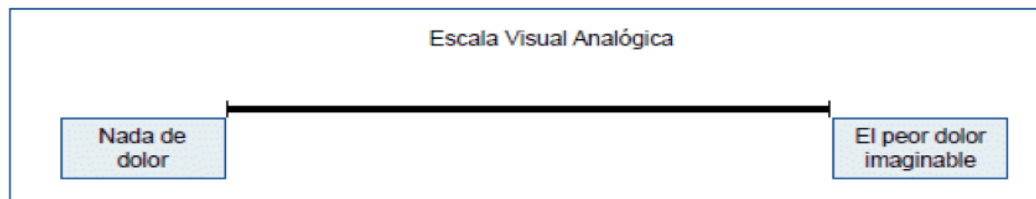


Figura 9. Escala de EVA

Se realizó también el NPSI, una escala consistente en 10 descriptores que permiten la identificación y cuantificación de los síntomas de dolor neuropático que reflejan dolor espontáneo y dolor evocado, considerándose positiva para valores mayores de 0. La escala NPSI se desarrolla en la tabla 5. El NPSI se determinó el día previo a la cirugía, a las 72 horas, a los 7 días y a los 3 y 6 meses después de la cirugía.

El test de catastrofismo, que analiza la esfera emocional frente al dolor, se completó el día previo a la intervención, a los 7 días y a los 3 meses de la misma. La tabla 6 muestra el test de catastrofismo.

1. ¿Siente que el dolor le causa ardor?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

2. ¿Siente que el dolor le causa retorcimiento?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

3. ¿Siente que el dolor le causa opresión?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

4. ¿Siente que el dolor le causa descargas eléctricas?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

5. ¿Siente que el dolor le causa punzadas?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

6. ¿Aparece dolor o se acentúa con el roce ligero en la zona dolorosa?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

7. ¿Aparece dolor o se acentúa con la presión en la zona dolorosa?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

8. ¿Aparece dolor o se acentúa con el contacto con algo frío en la zona dolorosa?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

9. ¿Ha tenido hormigueo?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

10. ¿Ha sentido cosquilleo?

No tengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

Tabla 5. Inventario de síntomas de dolor neuropático (NPSI)

1. No hago más que preguntarme si se me pasará el dolor (0-4)
2. Siento que no puedo seguir adelante (0-4)
3. Es horrible y creo que nunca va a mejorar (0-4)
4. Es espantoso y siento que me abrumba (0-4)
5. Siento que no puedo soportarlo más (0-4)
6. Me da miedo que el dolor empeore (0-4)
7. No hago más que pensar en otros episodios de dolor (0-4)
8. Quiero desesperadamente que se me pase el dolor (0-4)
9. Parece que no puedo quitármelo de la cabeza (0-4)
10. No hago más que pensar cuánto me duele (0-4)
11. No hago más que pensar en que quiero a toda costa que se me pase el dolor (0-4)
12. No puedo hacer nada para reducir la intensidad del dolor (0-4)
13. Me pregunto si va a pasarme algo grave (0-4)

Tabla 6. Test de catastrofismo

Test sensoriales cuantitativos (QST)

Todos los test se llevaron a cabo el día previo a la intervención, a las 72 horas, 7 días, 3 y 6 meses después de la cirugía, por dos investigadores entrenados en esta evaluación. Todas las mediciones se realizaron alrededor de la incisión quirúrgica y en el tercio medio del muslo contralateral.

- Filamentos de von Frey. El área de alodinia/hiperalgesia mecánica alrededor de la incisión quirúrgica se determinó inicialmente con los filamentos de von Frey. Las mediciones se realizaron con un set de filamentos de nylon de diámetro creciente, de acuerdo con el método

descrito por Stubhaug. Se utilizaron tres filamentos de forma consecutiva, de 1,4, 6 y 10 g, inicialmente desde una zona alejada de la incisión donde no se percibía sensación dolorosa, hacia la incisión hasta que el paciente notara la sensación como punzante o dolorosa. Si no había cambio en la percepción, se finalizaba la aplicación de los filamentos a 0,5 cm de la incisión. Se determinó la distancia desde la incisión a dicho punto de cambio de percepción. El área de alodinia/hiperalgesia se determinó calculando el área de una elipse cuyo eje largo era la longitud de la incisión más la distancia de alodinia/hiperalgesia si la había y su eje corto la distancia de alodinia por encima y por debajo de la incisión. Se utilizó una aplicación standalone (JAVA) para el cálculo del área (ver figura 10).

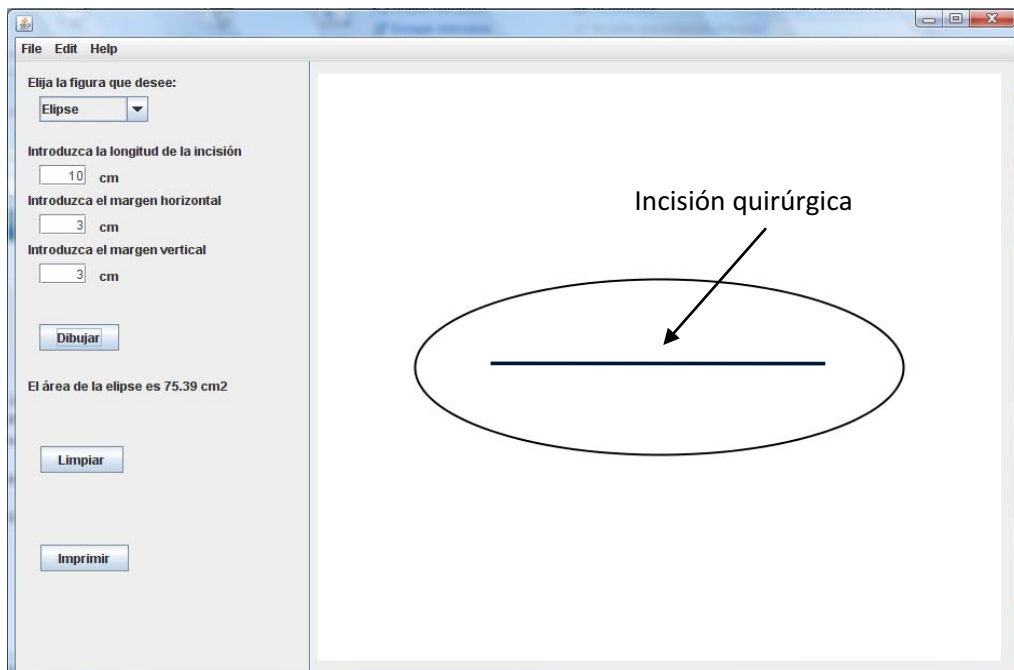


Figura 10. Cálculo del área de una elipse periincisional mediante aplicación standalone

- Von Frey Electrónico. El umbral doloroso de presión fue determinado después utilizando un von Frey Electrónico (Electronic Von Frey Anesthesiometer IITC®, USA), ejerciendo una presión creciente hasta la detección del umbral de dolor. El umbral se definió como la menor presión que producía una sensación dolorosa. Las medidas se realizaron a distancias de 6, 4 y

2 cm de la incisión y cada valor era la media de tres medidas consecutivas. Los umbrales en cada tiempo se compararon con los umbrales obtenidos el día previo a la intervención.

- La alodinia vibratoria o dinámica fue explorada utilizando un cepillo de dientes eléctrico (ver figura 11) aplicado en la superficie cutánea desde una zona alejada a la incisión hacia la misma. El estímulo se paraba cuando aparecía una sensación dolorosa y el área de alodinia vibratoria se calculaba de la misma forma que para la alodinia mecánica (figura 10).



Figura 11. Cepillo eléctrico

- El área de anestesia se definió como aquella zona en que no se percibía sensación alguna cuando se aplicaban los QST. Esta área se calculó de la misma forma que el área de alodinia mecánica (figura 10).

Efectos secundarios

Se registraron los efectos secundarios que ocurrían durante los primeros siete días del postoperatorio. Se consideraron los siguientes: hipertensión, definida como una elevación superior al 20% de los valores basales sin otras causas; sedación, definida como la situación en que el paciente no responde a órdenes verbales; diplopia; pesadillas o alucinaciones y náuseas y/o vómitos. Se consideraron como severos si precisaban retirada del régimen analgésico.

3.3.5 Concentraciones plasmáticas de ketamina

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de ketamina en 5 pacientes de cada grupo de ketamina (Kep y Kiv). La selección de los pacientes fue realizada por un investigador independiente. Se obtuvieron muestras de sangre venosa central de 2 ml previamente a la administración de ketamina (T0), dos horas después del bolus de ketamina (T1), dos horas después del inicio de la perfusión de ketamina (T2), 24 h (T3) y 48 h después (T4). Las muestras se recogieron en tubos heparinizados y se centrifugaron (4000 rpm durante 20 minutos) para obtener el plasma. Posteriormente el plasma era congelado a -18°C hasta el análisis de las concentraciones. Dicho análisis se realizó en el Department of Anesthesiology and Pain Therapy en el Hospital Royal Melbourne en Australia (Dr Bjorksten). La determinación cuantitativa de las concentraciones plasmáticas se realizó con HPLC en una columna de 15cmx3.9mm Waters Novapack C₁₈ y una fase móvil de 30:70 acetonitrilo: 50 mM K₂HPO₄ a 1,5 ml/min, con detección por absorbencia UV de 205 nm. El plasma (1000 µl) se mezcló con 100 µl de mepivacaína 15 mg/l y 100 µl 3M KOH y después se extrajo en 3 ml de 2:98 isopentanol:pentano. La fase de pentano se transfirió a un segundo tubo y se evaporó bajo N₂ a temperatura ambiente. El residuo fue reconstituido en 350 µl de 50:50 acetonitrilo:agua y 100 µl fueron inyectados en la columna. La cuantificación se realizó por el ratio de pico de área con un límite de 10 ng/ml, el método fue lineal de 10 a 50000 ng/ml con un coeficiente de variación de 4,9% a 200 ng/ml. Se compararon las concentraciones de ketamina en los grupos de ketamina intravenosa y epidural.

3.3.6 Compatibilidad de las perfusiones in vitro

El estudio de la estabilidad de las soluciones empleadas se llevó a cabo en el Departamento de Farmacología de nuestra Universidad. Se analizaron las soluciones empleadas: ketamina en la bomba elastomérica y ropivacaína con fentanilo y ketamina en la bomba de PCA. Se determinó la compatibilidad física mediante nefelometría y la estabilidad química mediante el pH. La estabilidad de las concentraciones de los fármacos no se determinó. Las mediciones se realizaron tras la preparación de las soluciones bajo flujo laminar y a las 24, 48 horas y 7 días tras su preparación. Se analizaron 6 preparaciones de cada solución, la mitad expuestas a la luz y la otra mitad protegidas de la misma.

3.3.7 Análisis estadístico

Basándonos en estudios previos que situaban la incidencia de dolor persistente postoracotomía en un 60% se consideró que una reducción del 25% de la incidencia sería clínicamente significativa. El tamaño muestral necesario calculado fue de 28 pacientes por grupo ($\beta=80\%$; $2\alpha=0.05$). Los resultados se expresaron como media y desviación estándar (SD) o mediana y P_{25} y P_{75} para variables continuas y como frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas. Las variables continuas se analizaron con el test de Kruskal Wallis y en el caso de significación estadística con el test de U de Mann-Whitney para comparaciones apareadas. El test exacto de Fisher se utilizó para variables cualitativas. Para el análisis longitudinal del EVA, así como para las evaluaciones del área de hiperalgesia o anestesia se aplicaron modelos GEE con una matriz AR (1) para las correlaciones intrasujeto. Estos modelos longitudinales utilizan una distribución apropiada para la variable dependiente; se asumió una distribución normal para variables continuas y una distribución binomial para variables categóricas. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS versión 20 y se consideró un error tipo I de 0,05.



RESULTADOS

1. RESULTADOS

ARTICULO 1: Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain.* 2012; 28(4):318-23

1.1 Participantes

Los datos demográficos se muestran en la tabla 7. Ninguno de los participantes del Grupo 1 mostraba criterios de exclusión y ninguno de ellos estaba tomando analgésicos en el momento de la inclusión. En el Grupo 2 un paciente fue excluido por presentar clínica de parestesia en el brazo izquierdo.

Datos demográficos	Grupo 1 (N=30)	Grupo 2 (N=28)
Edad (años)	30,8±4,3	78,8±8,8
Sexo (mujer/varón)	17/13	24/4

Edad: media (DS); sexo: número

Tabla 7. Datos demográficos

1.2 Filamentos de von Frey

Los datos de reproducibilidad de los VFM en los grupos 1 y 2 se muestran en la tabla 8, que recoge la reproducibilidad intra e interobservador mediante el coeficiente kappa. El análisis sugiere una reproducibilidad intraobservador débil en ambos grupos y zonas exploradas (coeficiente kappa < 0,4) con la excepción del Observador A en el abdomen en el Grupo 1, con reproducibilidad moderada (kappa=0,54). La reproducibilidad interobservador fue moderada en los dos grupos y zonas exploradas con la única excepción de la exploración en el brazo el primer día que mostró una reproducibilidad débil.

	Grupo 1	Grupo 2
INTRAOBSERVADOR	<i>Kappa (mujer/hombre)</i>	<i>Kappa</i>
Observador A (1 ^{er} -2 ^o día) brazo	0,40 (NV / 0,38)	0,40
Observador A (1 ^{er} -2 ^o día) abdomen	0,54 (0,53 / 0,55)	0,34
Observador B (1 ^{er} -2 ^o día) brazo	0,39 (0,25 / 0,46)	0,39
Observador B (1 ^{er} -2 ^o día) abdomen	0,39 (0,24 / 0,51)	0,31
INTEROBSERVADOR		
1 ^{er} día (Observador A-B) brazo	0,31 (0,27 / 0,33)	0,24
1 ^{er} día (Observador A-B) abdomen	0,57 (0,57 / 0,57)	0,52
2 ^o día (Observador A-B) brazo	0,52 (0,38 / 0,63)	0,42
2 ^o día (Observador A-B) abdomen	0,64 (0,57 / 0,71)	0,43

Tabla 8. Reproducibilidad intra e interobservador con los VFM

1.3 Von Frey Electrónico

Los umbrales de dolor obtenidos con el von Frey Electrónico en ambos grupos y zonas se muestran en la figura 12. En general la reproducibilidad intra e interobservador fue buena en los dos grupos y zonas exploradas (tabla 9). La reproducibilidad intraobservador fue buena en el Grupo 1 (coeficiente de Lin 0,76-0,78) mientras que fue casi perfecta en el Grupo 2 (Lin 0,86-0,88) tanto en el brazo como en el abdomen. La reproducibilidad interobservador fue casi perfecta para todas las mediciones.

Se hizo un análisis separado según el género en el Grupo 1 (tablas 8 y 9). Se objetivó una mejor reproducibilidad en los hombres con los VFM. En cuanto al von Frey Electrónico, la reproducibilidad intraobservador fue ligeramente superior en los hombres para el observador A y en las mujeres para el observador B y la reproducibilidad interobservador fue algo mayor en los hombres para las mediciones del brazo y en las mujeres para las mediciones del abdomen el primer día sin diferencias en el segundo día.

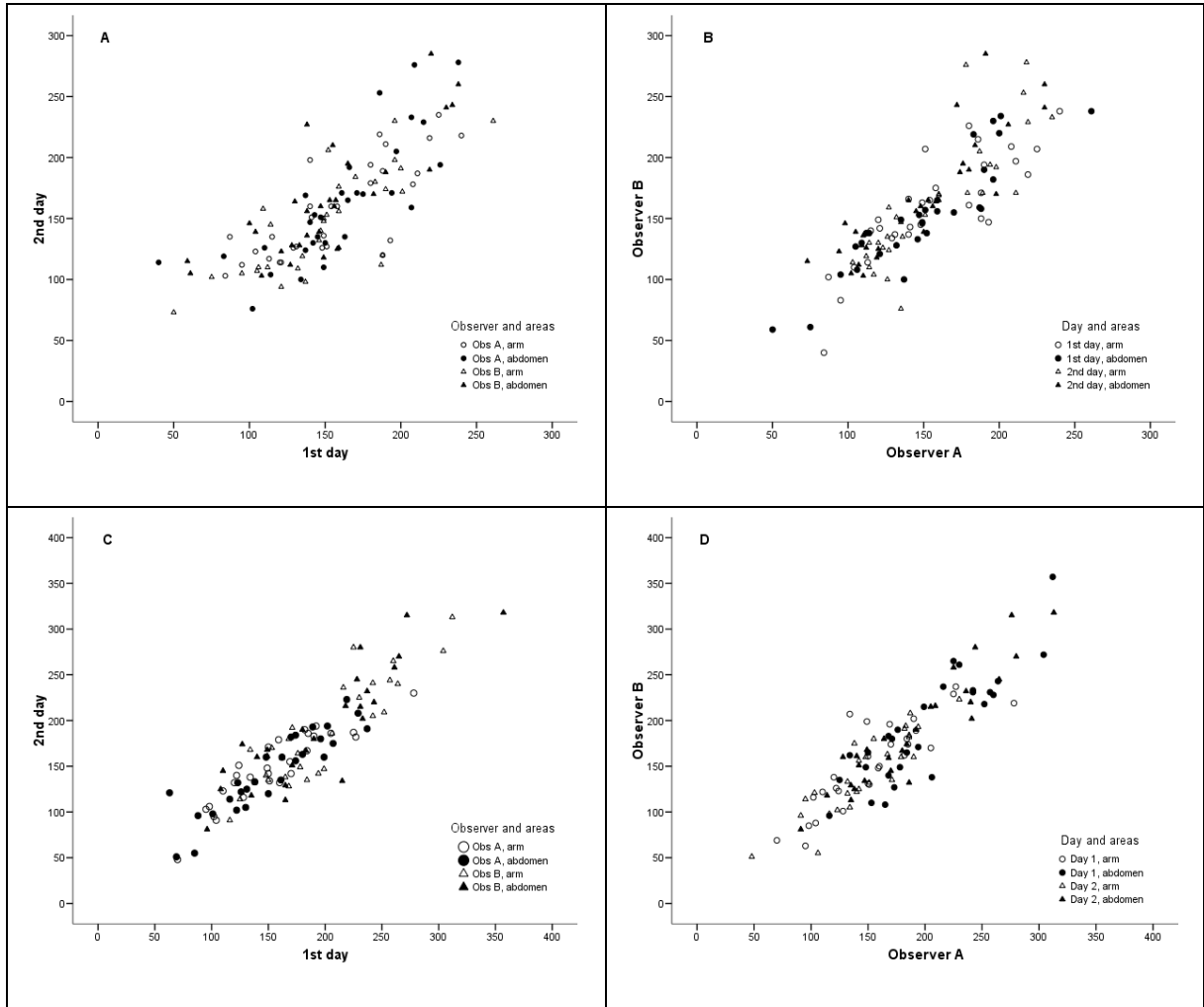


Figura 12. Umbral de dolor obtenidos con el von Frey Electrónico. A: Grupo 1, intraobservador; B: Grupo 1 interobservador; C: Grupo 2, intraobservador; D: Grupo 2, interobservador.

	Grupo 1 (N=30)	Grupo 2 (N=28)
INTRA OBSERVADOR	Coef Lin (IC 95%)	Coef Lin (IC 95%)
Observador A (1^{er}-2^o día) brazo	0,78 (0,60-0,89)	0,88 (0,78-0,94)
<i>Mujeres</i>	0,75 (0,38-0,91)	
<i>Hombres</i>	0,76 (0,48-0,90)	
Observador A (1^{er}-2^o día) abdomen	0,77 (0,57-0,88)	0,86 (0,73-0,93)
<i>Mujeres</i>	0,73 (0,35-0,91)	
<i>Hombres</i>	0,79 (0,51-0,92)	
Observador B (1^{er}-2^o día) brazo	0,78 (0,59-0,89)	0,88 (0,76-0,94)
<i>Mujeres</i>	0,76 (0,51-0,89)	
<i>Hombres</i>	0,72 (0,40-0,88)	
Observador B (1^{er}-2^o día) abdomen	0,76 (0,57-0,88)	0,88 (0,76-0,94)
<i>Mujeres</i>	0,86 (0,64-0,95)	
<i>Hombres</i>	0,63 (0,26-0,84)	
INTEROBSERVADOR		
1^{er} día (Observadores A-B) brazo	0,84 (0,69-0,92)	0,85 (0,70-0,93)
<i>Mujeres</i>	0,72 (0,32-0,90)	
<i>Hombres</i>	0,87 (0,71-0,94)	
1^{er} día (Observadores A-B) abdomen	0,90 (0,81-0,95)	0,85 (0,71-0,92)
<i>Mujeres</i>	0,91 (0,74-0,97)	
<i>Hombres</i>	0,89 (0,72-0,96)	
2^o día (Observadores A-B) brazo	0,81 (0,66-0,89)	0,88 (0,75-0,94)
<i>Mujeres</i>	0,76 (0,46-0,90)	
<i>Hombres</i>	0,76 (0,49-0,90)	
2^o día (Observadores A-B) abdomen	0,80 (0,64-0,89)	0,93 (0,86-0,97)
<i>Mujeres</i>	0,83 (0,61-0,93)	
<i>Hombres</i>	0,83 (0,60-0,93)	

Tabla 9. Reproducibilidad intra e interobservador con el von Frey Electrónico

El tiempo empleado en los test con los filamentos de von Frey y con el von Frey Electrónico fue de $6,03 \pm 0,46$ minutos y de $3,16 \pm 0,42$ minutos respectivamente. La diferencia entre los dos test fue de 2,87 minutos con un IC 95% de 2,72-3,02 min (t-test, $p < 0,05$).

2. RESULTADOS

ARTICULO 2: *Tena B, Gomar C., Rios J. Perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. Clin J Pain 2013, Nov 25 (Epub ahead print)*

Durante el período de inclusión 167 pacientes se sometieron a toracotomía en nuestro hospital. De estos pacientes 42 no se incluyeron en el estudio por presentar criterios de exclusión, no aceptación por parte del paciente o por estar ya incluidos en otros estudios al mismo tiempo. Otros 21 pacientes fueron excluidos tras la randomización por alguna de las siguientes causas: fallo en la colocación del catéter epidural, no extubación al finalizar la cirugía, necesidad de reintervención, pérdida o muerte durante el seguimiento (2 pacientes). Por lo tanto, 104 pacientes fueron analizados, 36 en el grupo Kep, 33 en el grupo Kiv y 35 en el grupo S. La figura 13 muestra el diagrama de flujo de los pacientes.

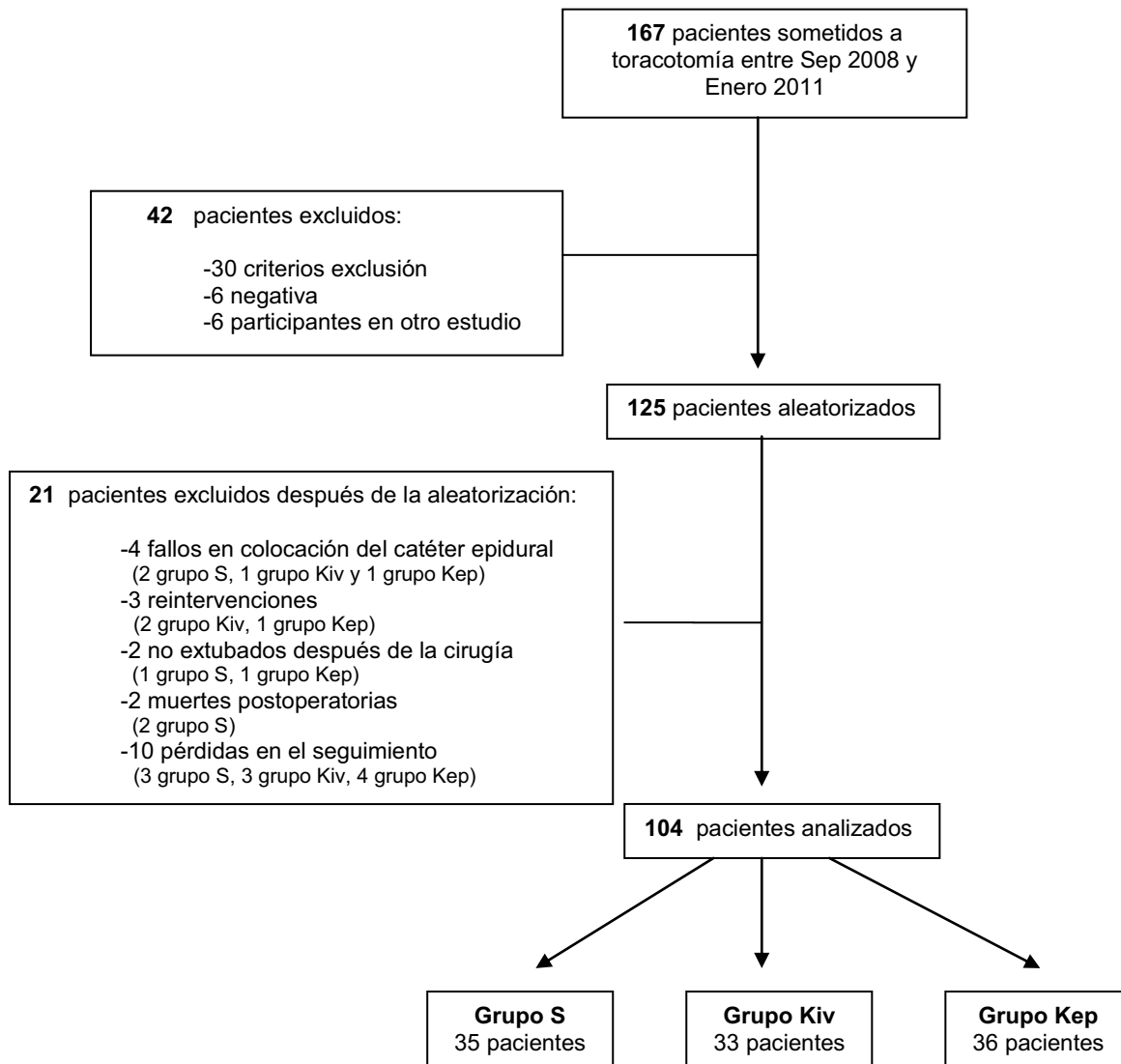


Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. (Grupo S: Suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

El perfil demográfico de los pacientes fue similar en los tres grupos (Tabla 10).

DATOS DEMOGRAFICOS		Grupo de Tratamiento			p-valor
		Grupo S	Grupo Kiv	Grupo Kep	
Edad		66,5(9,9)	62,9(9,8)	63,4(11,9)	0,242
		68[62; 74]	63[56;69]	62[56;72,5]	
Sexo	Mujeres	11(31,4%)	8(24,2%)	10(27,8%)	0,793
	Hombres	24(68,6%)	25(75,8%)	26(72,2%)	
ASA	II	7(20%)	12(36,4%)	10(27,8%)	0,512
	III	28(80%)	21(63,6%)	26(72,2%)	

Edad: media(DS) o mediana [P25;P75]. Sexo y ASA: número (% pacientes)
(Grupo S: suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

Tabla 10. Datos demográficos

La tabla 11A muestra la evolución del EVA en reposo y a la tos a lo largo del tiempo. Los valores de EVA a la tos fueron significativamente menores en los grupos de tratamiento, Kiv y Kep, a las 24 y 72 h comparados con el grupo S ($p < 0,05$). Los valores de EVA en reposo sólo mostraron diferencias significativas a las 2 h para el grupo Kiv respecto al grupo S ($p < 0,05$), aunque mostraron una reducción no significativa a las 24 y 72h para los grupos Kiv y Kep respecto al grupo S. No hubo diferencias entre los grupos posteriormente a los 3 y 6 meses. La tendencia global mostró una mayor diferencia entre los valores en el grupo S, 0,85, IC 95% (0,32 - 1,38), $p = 0,002$, y 0,81, IC 95% (0,3 - 1,33), $p = 0,002$ respecto a los grupos Kiv y Kep respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos Kiv y Kep a lo largo del tiempo (-0,03, IC 95% (-0,55 - 0,48), $p = 0,903$).

Los valores más altos de EVA se registraron a las 72 h, siendo en ese punto de 3,26/4,43, 2,55/3,33, y 2,81/3 31 (en reposo/a la tos) para los grupos S, Kiv, y Kep respectivamente. La incidencia de EVA ≥ 1 a los 3 y 6 meses, representando la incidencia de DPP, se muestra en la tabla 11B. El mayor porcentaje de pacientes con EVA ≥ 1 se observa en el grupo S (31,4% a los 6 meses), pero no hubo diferencias significativas con los otros grupos.

A

EVA		Tiempo					
		2 horas	24 horas	72 horas	7 días	3 meses	6 meses
Grupo S	Reposo	2,49 (1,79)	2,71 (1,67)	3,26 (2,23)	1,83 (1,79)	1 (1,65)	1,06 (1,11)
	Tos		3,57 (1,7)	4,43 (2,16)	3,14 (1,63)	1,38 (1,84)	1,22 (1,22)
Grupo Kiv	Reposo	1,61 (1,6)*	1,94 (1,68)	2,55 (1,94)	1,82 (1,69)	0,66 (1,43)	1,2 (1,48)
	Tos		2,15 (1,77)*	3,33 (1,76)*	2,85 (1,44)	0,91 (1,69)	1,3 (1,64)
Grupo Kep	Reposo	1,89 (1,75)	2,08 (1,5)	2,81 (1,65)	1,67 (1,49)	0,58 (1,44)	0,91 (1,14)
	Tos		2,33 (1,47)*	3,31 (1,65)*	2,78 (1,57)	0,91 (1,88)	1 (1,34)

Datos expresados como media (DS) * Estadísticamente significativo comparado con el Grupo S

B

EVA \geq 1		3 m	6 m	
Grupo S	Reposo	13 (37,1%)	11 (31,4%)	
	Tos	17 (48,6%)	11 (31,4%)	
Grupo Kiv	Reposo	8 (24,2%)	5 (15,1%)	
	Tos	9 (27,3%)	5 (15,1%)	
Grupo Kep	Reposo	7 (19,4%)	5 (13,9%)	
	Tos	9 (25%)	5 (13,9%)	p-valor
p-valor	Reposo	0,242	0,570	S vs Kiv
		0,120	0,408	S vs Kep
		0,717	0,835	Kiv vs Kep
	Tos	0,061	0,570	S vs Kiv
		0,049	0,408	S vs Kep
		0,939	0,835	Kiv vs Kep

Datos expresados como número de pacientes (%)

(Grupo S: suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

Tabla 11. A- EVA en reposo y a la tos a lo largo del tiempo de observación B- EVA \geq 1 en reposo y a la tos a lo largo del tiempo de observación.

La máxima puntuación de NPSI fue de 30 (rango de 0-100) con valores medios inferiores a 6 en todos los grupos y tiempos analizados. El día previo a la cirugía ningún paciente mostró NPSI superior a 0. La proporción de pacientes con NPSI>0 a las 72h de la cirugía fue de 85%, 72% y 86% para los grupos S, Kiv y Kep respectivamente; a los 7 días de 71%, 73% y 83%; a los 3 meses de 65%, 46% y 53% y a los 6 meses de 34%, 24% y 20%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a lo largo del tiempo.

El número de pacientes con puntuación >0 en el test de catastrofismo no difirió entre los grupos en ninguno de los tiempos. Los porcentajes para los grupos S, Kiv y Kep fueron los siguientes: día previo a la cirugía 91%, 88%, y 86%; a los 7 días: 86%, 85%, y 83%; y a los 3 meses: 83%, 85%, y 83%.

Ningún paciente presentó alodinia/hiperalgesia mecánica o vibratoria el día previo a la intervención en el muslo o en el área quirúrgica. Los umbrales de dolor medidos con el von Frey Electrónico el día previo a la cirugía no fueron diferentes entre los grupos ni en el muslo ni en el tórax. Ninguno de los QST realizados en el muslo mostró cambios significativos en comparación con la exploración preoperatoria.

Después de la cirugía, un máximo del 9,1% de los pacientes presentaron alodinia/hiperalgesia mecánica periincisional o secundaria sin diferencias significativas entre los grupos durante el tiempo del estudio. Ningún paciente presentó alodinia con el VFM más fino, de 1,4g. No hubo diferencias significativas entre los grupos con los VFM de 6 y 10g. En la tabla 12 se muestra el número de pacientes en que se detectó la presencia de un área de hiperalgesia perincisional con los VFM de 6 y 10g y el tamaño de dicha área.

AREAS VFM		Grupo S		Grupo Kiv		Grupo Kep		p	p
		VFM 6g	VFM 10g	VFM 6g	VFM 10g	VFM 6g	VFM 10g	VFM 6g	VFM 10g
72h	n	1 (2,9%)	6 (17,1%)	0 (0%)	2 (6,1%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	1	0,264
	area	490	248,46 (320,4)	NA	95,77 (51,2)	108,38	111,53 (64,4)		
7 d	n	0 (0%)	8 (22,9%)	0 (0%)	3 (9,1%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	1	0,162
	area	NA	102,88 (123,7)	NA	86,16 (55,1)	108,38	91,63 (66,8)		
3m	n	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0 (0%)	3 (9,1%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	1	0,814
	area	75,39	121,34 (156,9)	NA	64,4 (87,2)	50,26	83,25 (24,4)		
6m	n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (5,6%)	NA	0,533
	area	NA	NA	NA	78,53	NA	58,11 (11,1)		

Tamaño de área (cm²): media (DS); Presencia de área (n): frecuencia (%). Test exacto de Fisher para presencia de área. (Grupo S: suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

Tabla 12. Presencia de área de alodinia/hiperalgesia mecánica periincisional y tamaño del área a las 72 h, 7 días, 3 y 6 meses del postoperatorio para los VFM 6 g y 10 g.

Se detectó alodinia vibratoria en pocos pacientes sin diferencias significativas entre los grupos (grupo S: 2 pacientes a las 72 h; grupo Kiv: 1 paciente a los 7 días; grupo Kep: 1 paciente a las 72 h, 2 pacientes a los 7 días, y 1 paciente a los 3 meses).

Los umbrales determinados con el von Frey electrónico se muestran en la figura 14. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores pre y postoperatorios y tampoco entre los diferentes grupos en ningún momento del postoperatorio. Los umbrales en los grupos Kiv y Kep fueron superiores que los del grupo S a las 72h, 7 días, 3 y 6 meses, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

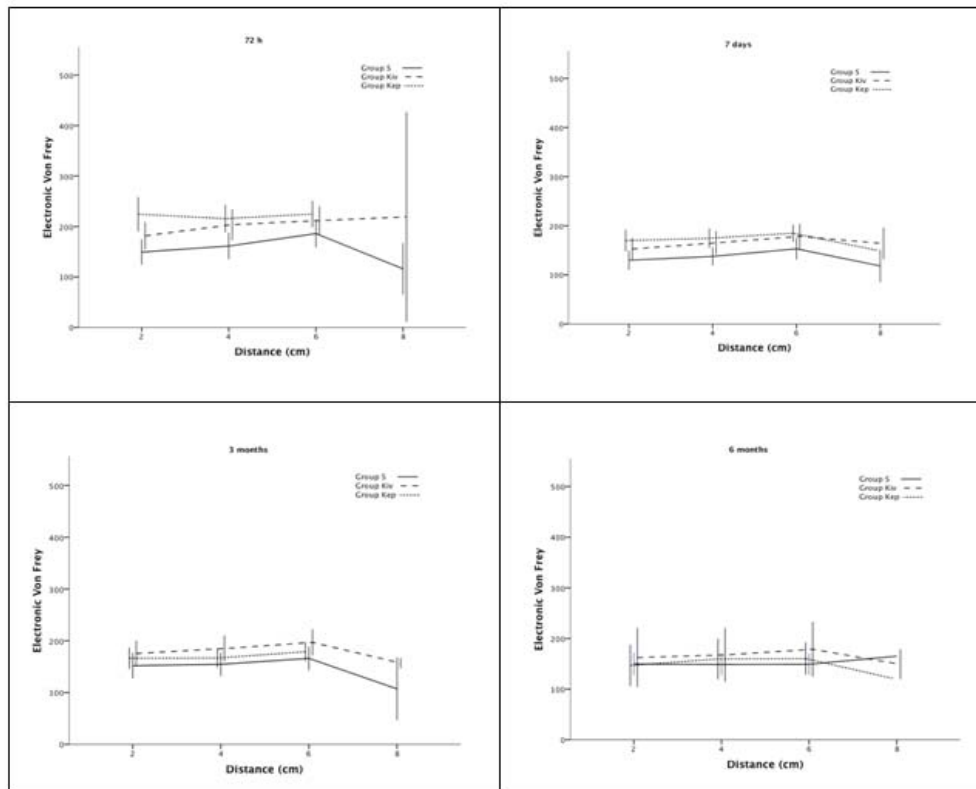


Figura 14. Umbrales de dolor con el von Frey Electrónico a las 72 horas, 7 días, 3 y 6 meses. (Grupo S: Suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

El número de pacientes que presentó área de anaestesia perincisional fue significativamente mayor a los 3 y 6 meses que a las 72 h y 7 días. La proporción de pacientes que presentó anestesia periincisional fue significativamente mayor en el grupo S que en el grupo Kep ($p=0,023$), aunque no hubo diferencias en el tamaño de dicha área (tabla 13).

AREA ANESTESIA		Grupo S	Grupo Kiv	Grupo Kep
72 h	n	5 (14,3%)	2(6,1%)	1(2,8%)
	área	5,27(17,11)	4,29(21,96)	1,53(9,16)
7 días	n	7(20,0%)	4(12,1%)	1(2,8%)*p= 0,018
	área	6,79(17,86)	3,42(9,82)	1,22(7,33)
3 meses	n	12(35,3%)	7(21,9%)	6(18,2%)
	área	10,99(20,84)	7,23(16,95)	12,16(32,83)
6 meses	n	8(40,0%)	3(33,3%)	4(30,8%)
	área	10,11(19,19)	11,99(19,96)	18,94(36,47)

Área (cm²): media (DS) en cm²; n: número de pacientes (%).
(Grupo S: Suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)

Tabla 13. Área de anestesia periincisional a las 72h, 7 días, 3 y 6 meses

Los efectos adversos se recogen en la tabla 14. En cada grupo hubo un caso de sedación y dos casos de náuseas/vómitos postoperatorios. Estos últimos precisaron tratamiento con ondansetrón intravenoso. No hubo ningún caso de alteraciones hemodinámicas. Los efectos adversos de tipo cognitivo, como pesadillas o efectos psicomiméticos, fueron experimentados por 9, 4 y 2 pacientes de los grupos Kep, Kiv y S respectivamente, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el caso de la aparición de diplopia, que ocurrió en 6, 2 y 1 pacientes de los grupos Kep, Kiv y S respectivamente. Ningún paciente requirió interrumpir el tratamiento a causa de efectos adversos y por tanto se consideraron leves.

EFECTOS ADVERSOS		Grupo de Tratamiento			p-valor
		Group S	Group Kiv	Group Kep	
Hemodinámicos	No	35 (100%)	33 (100%)	36 (100%)	NA
	Si	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sedación	No	34 (97,1%)	32 (97%)	35 (97,2%)	1
	Si	1 (2,9%)	1 (3%)	1 (2,8%)	
Cognitivos	No	33 (94,3%)	29 (87,9%)	27 (75%)	0,070
	Si	2 (5,7%)	4 (12,1%)	9 (25%)	
Visuales	No	34 (97,1%)	31 (93,9%)	30 (83,3%)	0,128
	Si	1 (2,9%)	2 (6,1%)	6 (16,7%)	
NVPO	No	33 (94,3%)	31 (93,9%)	34 (94,4%)	0,734
	Si	2 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,6%)	

(Grupo S: Suero fisiológico; Grupo Kiv: ketamina i.v.; Grupo Kep: ketamina epidural)
 NVPO: Náuseas/Vómitos postoperatorios

Tabla 14. Efectos adversos

El número de bolus epidurales autoadministrados fue 6 en el grupo Kiv y 5 en el grupo Kep. Puesto que la PCA contenía 3.6 mg/ml de ketamina, el grupo Kiv recibió 70 mg más ketamina en 48 horas.

La figura 15 muestra las curvas de concentración plasmática de ketamina y los valores de concentración media y desviación estándar a lo largo del tiempo en los grupos de ketamina intravenosa y epidural. Se observa que existe un aumento de la concentración de ketamina a lo largo del tiempo, más pronunciado para la ketamina epidural en T₂ y T₃. Los niveles plasmáticos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Sin embargo, la administración epidural se asoció con niveles más bajos en T₁ y T₂ y más altos en T₃ y T₄.

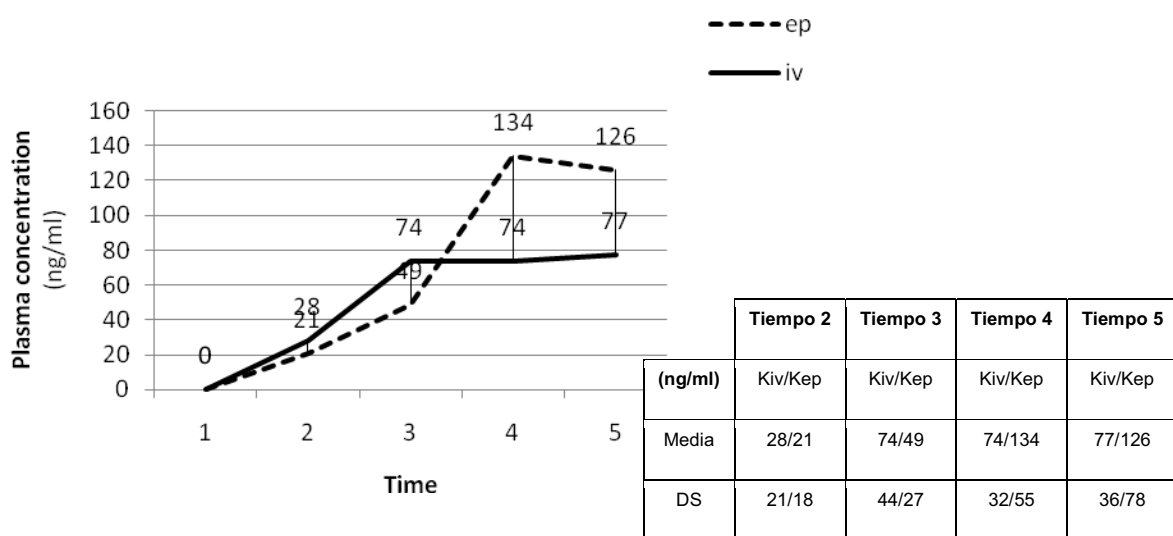


Figura 15. Concentración plasmática de ketamina a lo largo del tiempo tras su administración epidural (ep) e intravenosa (iv). T₁= 0h; T₂= 2h después del bolus inicial; T₃= 2h después del inicio de la perfusión; T₄= 24h después del inicio de la perfusión; T₅= 48h después del inicio de la perfusión.

No se objetivó ningún cambio físico ni alteraciones en el pH en la solución estudiada con o sin exposición a la luz.



DISCUSSION

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral **aportan nuevos datos** en la investigación del dolor persistente postoperatorio (DPP) en dos de sus aspectos más importantes, en la exploración y caracterización de los cambios neurosensitivos del dolor y en su tratamiento tras toracotomía. Nuestro estudio ha demostrado que algunos test sensoriales cuantitativos (QST) son aplicables al paciente quirúrgico, confirmándose nuestra primera hipótesis, y que la ketamina no aporta ningún beneficio en la reducción del dolor persistente postoperatorio (DPP), negándose la segunda. Los resultados obtenidos permiten afirmar que se han cumplido los **objetivos** de esta tesis.

La primera hipótesis planteaba la consistencia de algunos QST para la evaluación de dolor persistente postoperatorio y era un primer paso necesario para poder demostrar de forma objetiva si el tratamiento con ketamina tenía algún beneficio. Esta hipótesis se ha demostrado, pudiendo afirmarse así la aplicabilidad y utilidad de dichos QST en la exploración de la sensibilidad mecánica en el período perioperatorio. Se estudió la reproducibilidad de dos QST de valoración de la sensibilidad mecánica, lo que permite su utilización en el diagnóstico de alteraciones neurosensitivas y su seguimiento a lo largo del tiempo. Se ha demostrado la mayor fiabilidad del von Frey Electrónico en la caracterización de estas alteraciones, así como su reproducibilidad interobservador, lo que le confiere además su utilidad para el seguimiento de las mismas por más de un evaluador. Por otra parte, la sencillez y rapidez en su utilización comparada con el test clásico de los monofilamentos de Von Frey (VFM), permite una evaluación rápida y menos molesta para el paciente en el período perioperatorio, caracterizado por unas condiciones únicas del individuo y del ambiente en la evaluación del dolor.

La segunda hipótesis planteó la utilidad de la ketamina, como antagonista de los receptores NMDA, en la reducción del DPP y del área de hiperalgesia periincisional o secundaria hasta los 6 meses tras toracotomía. Esta hipótesis, planteada en el marco de tratamientos dirigidos a dianas moleculares específicas que intervienen en los mecanismos de cronificación del dolor, no ha podido demostrarse en nuestra investigación. Otros estudios tanto experimentales como clínicos, ofrecen resultados contradictorios de la eficacia de la ketamina en la reducción del dolor postoperatorio y pocos evalúan su eficacia a largo plazo¹⁶². Otro dato importante en nuestra investigación fue la baja incidencia de DDP posttoracotomía respecto a

otras series, que por una parte pudo afectar la fortaleza de nuestro diseño, con una muestra calculada para una incidencia más alta, pero que por otra parte pone de manifiesto que con un tratamiento analgésico postoperatorio eficaz con bloqueo aferente, como es la analgesia epidural con anestésicos locales y opioides, la incidencia del DPP ya disminuye de forma considerable. Esta es una aportación de gran importancia para la práctica clínica diaria.

La investigación de esta tesis doctoral se encuadra en un campo de **gran importancia clínica**. El DPP, dolor postoperatorio que persiste más allá de los 2 meses tras la cirugía según la IASP o 3 meses según otros autores¹⁶³, presenta una incidencia elevada en la actualidad, principalmente después de algunas cirugías como amputaciones, mastectomías, toracotomías y reparación de hernia inguinal¹. Sus características neuropáticas en la mayoría de los casos, hacen que sea un dolor de intensidad importante y de difícil tratamiento¹⁶⁴. Por otra parte, y a pesar de los avances en cuanto a su prevención y tratamiento, el dolor agudo postoperatorio, es decir el inmediato a la intervención, representa aun un problema de importante magnitud sobre todo tras determinadas cirugías por la falta de un control analgésico eficaz^{13,51}. El dolor agudo postoperatorio continúa siendo una entidad clínica infravalorada a pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y el desarrollo de múltiples guías clínicas de tratamiento del dolor¹⁶⁵. En el periodo postoperatorio, el dolor no controlado, aparte de la repercusión emocional en los pacientes, afecta a los sistemas cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal...etc, dificultando la recuperación física y funcional, lo que tiene importantes consecuencias socioeconómicas y en la calidad de vida¹⁶⁶. Además de dificultar la reincorporación del individuo a su actividad habitual, el dolor puede persistir en el tiempo dando lugar a la cronificación del mismo⁵³.

La investigación clínica en el campo del dolor no resulta fácil debido a la naturaleza subjetiva del mismo, a la influencia de múltiples factores no del todo conocidos así como a la intervención de mecanismos fisiopatológicos complejos¹⁶⁷. En el periodo postoperatorio inmediato interviene con frecuencia un componente de dolor neuropático que pasa muchas veces desapercibido en el contexto del dolor postoperatorio por la falta de exploraciones pertinentes, pero que es la alteración más propensa a cronificarse¹³. Estas manifestaciones neuropáticas constituyen un signo de lesión nerviosa y posible inicio de fenómenos de neuroplasticidad. Hasta el momento, las estrategias de prevención y tratamiento del dolor

postoperatorio no han considerado que la sensación dolorosa expresa diferentes cambios neurosensitivos según la lesión tisular y el paciente, y que el diseño de dichas estrategias es poco eficiente si no se pueden medir dichos cambios. Por ello era necesaria la primera parte de nuestra investigación sobre validación de tests neurosensitivos en el contexto del estudio.

El manejo del dolor postoperatorio aún se basa principalmente en el tratamiento de los síntomas, sin tener en cuenta sus mecanismos subyacentes. El dolor neuropático, que se desarrolla cuando existe lesión del sistema nociceptivo, se caracteriza por alteraciones en la función del sistema nervioso (neuroplasticidad), que pueden cronificarse en forma de DPP. El diagnóstico del dolor neuropático se basa en la demostración de esta función anormal, que incluye la evaluación de los síntomas reportados por el paciente, así como la exploración neurológica¹²⁹. Existen numerosas escalas y cuestionarios que evalúan los síntomas e intensidad del dolor en el contexto postoperatorio¹¹⁴, pero no las percepciones desencadenadas por estímulos predeterminados. La exploración neurológica estándar está bien diseñada para la evaluación de los síntomas negativos de pérdida de sensibilidad, pero no así de los síntomas positivos como alodinia e hiperalgesia¹³¹. Los test sensoriales cuantitativos (QST) permiten la cuantificación de la respuesta frente a diferentes estímulos mecánicos o térmicos, aunque generalmente se trata de exploraciones largas y no estandarizadas, diseñadas para las consultas de dolor crónico¹⁶⁸. Esta exploración es a menudo difícil en el contexto del período perioperatorio. Por ello, es necesario en primer lugar, la mejora en la identificación y evaluación del DPP mediante una batería de test sencilla que nos permita cuantificar de manera reproducible el mismo y evaluar la respuesta al tratamiento. La falta de una exploración neurosensitiva objetiva en el paciente quirúrgico es probablemente una de las razones más importantes de la falta de concordancia en la eficacia de los tratamientos encontrada en la literatura. Este fue el punto de partida en nuestra primera hipótesis.

El diagnóstico y exploración del dolor neuropático no es por tanto sencillo en el período postoperatorio y muchas veces pasa desapercibido en un contexto clínico en que se considera “normal” la presencia de dolor. La valoración del paciente con dolor crónico incluye escalas subjetivas, cuestionarios de dolor más o menos extensos, exploraciones neurológicas, QST, estudios electrofisiológicos o de neuroimagen..etc¹²⁹. Los QST incluyen una gran batería de

tests que proporcionan una información más amplia de la funcionalidad del sistema somatosensorial que la exploración clínica estándar, explorando cada uno de ellos un aspecto sensorial determinado. Los QST cuantifican las respuestas obtenidas ante estímulos mecánicos o térmicos, cuya intensidad se controla mediante dispositivos más o menos automatizados¹²³. Permiten así una mayor precisión en la evaluación de la funcionalidad de los sistemas somatosensoriales complementando la exploración neurológica. En la clínica se utilizan en la exploración de pacientes neurológicos y con dolor crónico, pero no así en el período perioperatorio¹⁶⁹.

La lesión perioperatoria del sistema nociceptivo puede dar lugar a la aparición de síntomas de dolor neuropático como alodinia (dolor ante estímulos normalmente no dolorosos) e hiperalgesia (dolor exagerado ante estímulos normalmente dolorosos) en el lugar de la incisión quirúrgica y a cierta distancia alrededor de la misma. En el postoperatorio se pueden desarrollar dos tipos de hiperalgesia, primaria y secundaria. La **hiperalgesia primaria** ocurre como consecuencia de la sensibilización periférica de las fibras nociceptivas aferentes, aparece inmediatamente tras la lesión en la zona de la herida quirúrgica y desaparece en pocos días cuando ésta cicatriza. La **hiperalgesia secundaria o perincisional** se observa en los tejidos sanos adyacentes a la incisión, como consecuencia de la sensibilización central, y se manifiesta fundamentalmente para estímulos mecánicos¹³. La hiperalgesia secundaria puede aparecer de manera precoz en el postoperatorio y se relaciona con la persistencia del dolor. De ahí la importancia de disponer de métodos diagnósticos como los QST, que permitan evaluar la hiperalgesia postoperatoria. La detección de cambios permitiría identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar DPP, aunque pocos estudios han utilizado estos test en la evaluación del dolor postoperatorio, ya que habitualmente requieren de una exploración compleja y larga¹⁷⁰. Sin embargo, creemos que si no se explora el área de hiperalgesia periincisional de una manera rápida y reproducible en dicho contexto, los esfuerzos en investigación del DPP obtendrán pocos resultados claros.

A pesar del avance en investigación del sistema nociceptivo utilizando QST y su aplicación en determinados pacientes con dolor crónico, la utilización clínica rutinaria de estos test no se ha producido en ningún campo, excepto en algunos pacientes neurológicos. Hay diferentes razones para ello: la falta de estándares en su aplicación, la falta de datos de

normalidad y la falta de consenso y guías de cómo interpretar sus resultados¹⁴³. El *German Research Network on Neuropathic Pain* (DFNS) ha tratado de implementar un protocolo de QST estandarizado que permitiera la exploración de una región corporal determinada en unos 30 minutos y estableciera valores de normalidad poblacional, aunque los rangos fueron muy grandes para algunos tests¹³⁷. Este protocolo de exploración ha permitido un gran avance en la ordenación de la exploración nociceptiva, pero es muy laborioso para el explorador y sobre todo, precisa de mucha colaboración por parte del paciente, impensable de obtener en el postoperatorio inmediato si además debemos repetirla a lo largo de ese período.

Las zonas a explorar con estos QST en el contexto del paciente quirúrgico deben definirse de acuerdo con los cambios neurofisiológicos que se han descrito hasta ahora⁵². Los cambios en la zona perincisional deben compararse con los que suceden en otras áreas corporales para diferenciar entre la presencia de hiperalgesia secundaria o fenómenos más generalizados de tipo autoinmune o supraespinales, como alteraciones en los mecanismos inhibitorios centrales^{18,171}. Las áreas anatómicas en espejo, como el hemitórax contralateral son muy atractivas para comparar los cambios detectados en la zona quirúrgica. A pesar de que en el protocolo del DFNS no se detectaron diferencias significativas entre los umbrales sensitivos contralaterales, algunos estudios han puesto de manifiesto la posibilidad de que la sensibilización central tras el daño nervioso de lugar a afectación contralateral^{138,139}. Por tanto, la exploración sensorial contralateral podría alterarse como consecuencia de dichos fenómenos de plasticidad neuronal. De hecho, nuestro grupo demostró el desarrollo de cambios neurosensitivos contralaterales en un modelo experimental de lesión nerviosa¹³⁹, por lo que no aplicamos el lado contralateral en nuestras investigaciones clínicas. Hay que tener en cuenta además, que los QST no son “test objetivos” del dolor, sino simplemente un método para caracterizar los fenómenos sensoriales, que requieren de la cooperación del participante. Si los test se realizan de manera estandarizada y son reproducibles, proporcionan una información clínica válida, aunque siempre es dependiente de la percepción del individuo¹³³. Los QST son por tanto paciente y tiempo dependientes, desarrollados para la exploración de los trastornos neurológicos, sin haberse apenas estudiado ni aplicado en el período perioperatorio.

Los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ofrecen una característica única entre los pacientes con síndromes neuropáticos, ya que pueden ser explorados previamente a que se produzca la lesión nerviosa⁵². De esta forma, cada paciente puede constituir su propio control comparándose los umbrales sensoriales preoperatorios con los diferentes umbrales en el período postoperatorio, eliminando así la necesidad de disponer de estándares de referencia que ha obstaculizado en gran medida la aplicación de estos tests en dolor cónico. Sin embargo, el período perioperatorio así como el propio paciente quirúrgico presentan también características propias que dificultan la exploración neurosensorial. El estrés inherente al proceso quirúrgico, el dolor asociado, la acción de algunos de los fármacos administrados, la imposibilidad de explorar al paciente en un entorno adecuado.etc, dificultan el mantenimiento de la atención en los test y su correcta realización, por lo que es necesario simplificarlos al máximo sin perder consistencia.

Debido a las posibles limitaciones descritas de estos QST en cuanto a su validez en el contexto del paciente quirúrgico y la escasa investigación al respecto, nos planteamos la necesidad de estudiar la fiabilidad de estos test para su aplicación en la evaluación de los cambios neurosensoriales en el dolor postoperatorio tras toracotomía, que a su vez nos permitiría desarrollar de forma objetiva el segundo trabajo sobre la eficacia de la ketamina.

La evaluación de un área de hiperalgesia se puede realizar mediante la detección de los umbrales de dolor ante estímulos mecánicos. Los filamentos de von Frey (VFM) y más recientemente el von Frey Electrónico son dos test de exploración de la sensibilidad mecánica, aunque probablemente exploran fibras nerviosas diferentes. Mientras que los VFM de mayor grosor y el von Frey Electrónico estimularían fibras A δ y C, los filamentos más finos estimularían las fibras A β ¹³³. Sin embargo, ambos QST exploran el sistema sensorial aferente pudiendo determinar el umbral de dolor ante estímulos mecánicos. Aunque estos QST se han utilizado en investigación tanto experimental como clínica, existen pocos estudios sobre su fiabilidad y aplicabilidad en la práctica clínica¹⁵¹. Los VFM presentan posibles limitaciones en cuanto a su fiabilidad. Por una parte, la propia geometría de los filamentos, que terminan en una punta cuadrada, hace que el estímulo aplicado varíe al doblarse el filamento, ya que lo hace el área de aplicación del mismo¹⁷². Asimismo la fuerza aplicada puede variar según el tipo de monofilamentos empleados, según la velocidad de aplicación y según el evaluador^{172,173}. No

existen tampoco criterios de aplicación y análisis estandarizados así como valores de normalidad en los resultados. A estas limitaciones se suman los sesgos propios del investigador, que aplica los filamentos y valora subjetivamente la respuesta obtenida y del sujeto explorado que emite una respuesta también subjetiva. Se han realizado esfuerzos para solventar algunas de estas limitaciones, como por ejemplo añadir un transductor de fuerza a los filamentos flexibles o bien a un filamento no flexible, como es el caso del von Frey Electrónico¹⁷². Sin embargo no existen estudios que valoren la fiabilidad de este último así como tampoco de los VFM en el contexto perioperatorio.

La validez de un test se puede evaluar explorando su reproducibilidad, es decir su capacidad para obtener las mismas respuestas al repetir el test tanto por un mismo evaluador como por dos evaluadores diferentes. Los estudios de reproducibilidad de los QST son confusos, con algunos que muestran resultados excelentes y otros que obtienen una escasa reproducibilidad¹⁴³. La reproducibilidad depende de varios factores, entre los que destacan el equipo utilizado, el método de estimulación, la población estudiada, el lugar de estimulación, el número de examinadores, el intervalo de tiempo entre las evaluaciones, etc¹⁴³. Los estudios de reproducibilidad realizados con los VFM también difieren. Un documento de consenso de la *Peripheral Neuropathy Association* concluía que los filamentos ofrecían una evaluación de la sensación de presión demasiado variable¹⁷⁴, mientras que otro estudio posterior ofrecía buenos resultados de reproducibilidad¹⁶⁰. En esta tesis se estudió por tanto la reproducibilidad tanto intraobservador (mediciones diferentes realizadas por el mismo observador) como interobservador (mediciones diferentes realizadas por varios observadores) en dos test de valoración de la sensibilidad mecánica, los VFM y el von Frey Electrónico en nuestro medio y por investigadores de nuestro grupo.

Dado que una de las limitaciones en la validez de los QST es la capacidad de los individuos de emitir una respuesta, nos planteamos si ésta podría ser diferente en voluntarios sanos y en pacientes quirúrgicos hospitalizados¹⁵⁹, por lo que consideramos dos grupos, uno de voluntarios y otro de pacientes. En este último contexto, los factores psicosociales, alteraciones del sueño, etc, podrían influir en la capacidad de concentración y por tanto en la respuesta a los test. Por otra parte, es posible que la presencia de dolor provoque fenómenos

de sensibilización central y por tanto cambios en el procesamiento neurosensorial que afecten no sólo a la zona quirúrgica, sino a zonas alejadas como ya se ha comentado. Por este motivo los resultados de los QST podrían ser diferentes en diferentes días del postoperatorio independientemente de la reproducibilidad. Se estudió la misma zona corporal en ambos grupos, no afectada por la cirugía, y se siguió exactamente el mismo protocolo en todos los casos. El nivel de comprensión de los voluntarios, todos ellos médicos, podría haber sido superior al del grupo de pacientes. No obstante, el objetivo de nuestro estudio no era comparar los grupos sino observar si en los pacientes postoperados la reproducibilidad de los tests estaba alterada en comparación con individuos no operados. Al encontrar similar reproducibilidad en ambos grupos consideramos que los tests eran igualmente aplicables y fiables en los pacientes.

La reproducibilidad del von Frey Electrónico fue buena o muy buena en ambos grupos tanto intraobservador como interobservador en las dos áreas exploradas. Sin embargo, la reproducibilidad con los VMF fue sólo discreta o moderada, excepto la reproducibilidad interobservador en el abdomen en el grupo de voluntarios. La reproducibilidad interobservador fue algo superior a la intraobservador con los VFM. Es decir, el von Frey Electrónico demostró una reproducibilidad buena y superior a los VFM en pacientes y en voluntarios tanto en las evaluaciones de un mismo observador como entre los dos observadores.

Para interpretar estos resultados deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. Por una parte, la baja reproducibilidad intrabobservador con los VFM en un mismo paciente en días consecutivos podría reflejar diferencias reales en los umbrales mecánicos. Sin embargo esto no ocurrió con el von Frey Electrónico. Por otra parte, la mejor reproducibilidad interobservador con los VFM, más importante en el grupo de voluntarios, podría indicar un efecto de aprendizaje en la respuesta por el individuo, ya que las mediciones se realizaron de forma consecutiva por los dos observadores. Es posible que este efecto debido al aprendizaje ocurriera en mayor proporción en el grupo de los voluntarios, con una media de edad inferior al del grupo de los pacientes y quizás mejor comprensión de la exploración. Asimismo, es posible que este efecto de aprendizaje sea mayor con los VFM que con el von Frey Electrónico, aunque no disponemos de datos que corroboren esta teoría. Otra consideración a tener en cuenta al interpretar los resultados es la utilización de solamente cuatro filamentos en nuestro

estudio. Los umbrales obtenidos con los VFM, es decir, el filamento cuya aplicación fuera percibida como dolorosa al menos 2 de las 3 veces aplicadas, se analizaron como una variable ordinal con puntuaciones del 1 al 5, siendo puntuación 1 el filamento más fino, puntuación 4 el más grueso y puntuación 5 la no detección de umbral doloroso. Esto significa que variaciones del umbral en un filamento suponen grandes diferencias en la reproducibilidad, al ser una variable con sólo cinco categorías. Por tanto, puede que la baja reproducibilidad obtenida con los VFM sea en parte debida a la poca discriminación obtenida con sólo cuatro filamentos y que la mejor reproducibilidad interobservador se produjera por un posible efecto de aprendizaje.

La metodología estadística utilizada se eligió en función de la naturaleza de los datos. Los umbrales mecánicos obtenidos con los VFM se analizaron mediante el coeficiente kappa, estadístico que permite la comparación de variables ordinales e indica el grado de concordancia entre dos mediciones sin tener en cuenta la concordancia debida al azar¹⁷⁵. Los umbrales obtenidos con el von Frey Electrónico se analizaron utilizando el coeficiente de Lin¹⁷⁶. Se eligió este coeficiente en vez del coeficiente de correlación de Pearson ya que éste último proporciona solamente el grado de asociación de los datos, mientras que el coeficiente de Lin indica el grado de similitud entre los mismos¹⁷⁷. El tamaño muestral parece suficiente para el número de observadores y mediciones según los modelos estadísticos aplicables a estudios de reproducibilidad para un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%¹⁷⁸.

La edad y el sexo influyen en los umbrales de sensibilidad mecánica, pero no se han descrito diferencias en cuanto a la reproducibilidad de los diferentes tests^{179,180}. En nuestro estudio hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de edad y el sexo en los dos grupos estudiados. Asimismo, el análisis de la reproducibilidad según el sexo en el grupo de voluntarios mostró una mejor reproducibilidad en los hombres con los VFM, aunque no hubo diferencias significativas con el von Frey Electrónico. Sin embargo, y aunque los umbrales de sensibilidad mecánica “normales” sean diferentes dependiendo de estos dos factores, el grado de concordancia de las diferentes mediciones no tendría por qué verse afectado.

A pesar las limitaciones expuestas, principalmente respecto a los VFM, la reproducibilidad del von Frey Electrónico fue muy buena en el grupo de pacientes, tanto intraobservador como interobservador y en las dos áreas exploradas. Si a esto le sumamos el

menor tiempo empleado en la determinación de los umbrales, casi la mitad que para la exploración con los VFM, el von Frey Electrónico puede suponer un instrumento fiable y útil para la exploración de áreas de hiperalgesia alrededor de la incisión quirúrgica en el período perioperatorio.

En el presente estudio se confirmó la buena reproducibilidad del von Frey Electrónico, en dos áreas corporales diferentes y en el contexto del paciente hospitalizado así como el poco tiempo requerido para la exploración comparado con los VFM. Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen la reproducibilidad en áreas afectadas por la cirugía. Asimismo, los VFM demostraron una peor reproducibilidad, aunque son varias las limitaciones que hacen precisos más estudios que lo confirmen. El von Frey Electrónico es por tanto más reproducible, más rápido y más cuantitativo que los VFM, mientras que estos últimos han sido más utilizados y ofrecen una exploración más amplia en cuanto a las fibras sensoriales exploradas. Aun se desconoce, sin embargo, si ambos test son sustituibles en la valoración de los cambios neurosensitivos en el período perioperatorio y por ello, hemos seguido utilizando ambos en el segundo estudio de esta tesis. Lo que sí pudimos demostrar es que la aplicación de la exploración neurológica con QST en el postoperatorio permite detectar con más fiabilidad los posibles cambios neurosensoriales que se produzcan tras determinadas cirugías para poder predecir el desarrollo de DPP y medir la eficacia de posibles estrategias de tratamiento, que son el objetivo del segundo trabajo cuyos resultados discutimos a continuación.

El DPP ocurre con mayor frecuencia después de algunas cirugías, generalmente asociadas a lesión nerviosa. Clínicamente se manifiesta, en la mayoría de los casos, como un dolor de características neuropáticas¹⁶⁴. Sin embargo, la presencia de lesión nerviosa no siempre se asocia al desarrollo de dolor persistente, habiéndose descrito una serie de factores predisponentes para el DPP como la susceptibilidad genética, la presencia de dolor previo, factores psicosociales, el dolor agudo intenso en el postoperatorio, la técnica quirúrgica...etc¹⁸¹. La toracotomía, junto con la amputación, se considera el procedimiento asociado a una mayor incidencia de DPP, con una prevalencia que varía según las series, alrededor del 50%¹. Aunque se atribuye principalmente a la lesión nerviosa de los nervios intercostales por la incisión, retracción o sutura, algunos estudios no encontraron relación entre la lesión nerviosa y la presencia de dolor a los 3 meses⁷. Asimismo se trata de una cirugía con una elevada

incidencia de dolor agudo postoperatorio intenso⁷³, hecho que también se ha relacionado con la sensibilización del sistema nervioso y la persistencia del dolor¹⁸². La cirugía torácica se asocia por tanto con la presencia de dolor agudo y crónico significativo, y muchas veces infravalorado, que supone un importante impacto fisiológico, funcional y socioeconómico. Estas características justifican nuestra elección de la toracotomía como modelo quirúrgico y problema clínico relevante para estudiar la prevención del desarrollo de DPP.

En el DPP postoracotomía confluyen muchos de los factores difícilmente modificables relacionados como factores genéticos y psicosociales, dolor previo a la cirugía o lesión nerviosa asociada al propio procedimiento quirúrgico³⁷. Sin embargo, el dolor intenso en el postoperatorio, reconocido como uno de los factores más influyentes en el DPP¹, sí que es modificable mediante la estrategia analgésica perioperatoria, y en ello hemos focalizado nuestra investigación.

La fisiopatología de la persistencia del dolor postoracotomía es compleja e implica alteraciones en el procesamiento de la información nociceptiva. Aunque los mecanismos de los cambios en el sistema nervioso implican numerosos receptores y conexiones nerviosas, la activación de los receptores NMDA se considera clave tanto en el inicio como en el mantenimiento de la sensibilización central, asociada a la hiperalgesia y persistencia del dolor postoperatorio, por lo que es una diana terapéutica para el tratamiento del DPP^{80,81}. Los receptores NMDA se activan cuando el estímulo doloroso es intenso y se libera suficiente cantidad de glutamato a nivel de SNC¹⁸³. Estas condiciones suelen correlacionarse con el daño tisular, y la activación de los receptores NMDA facilita el procesamiento del dolor induciendo la aparición de dolor patológico o hiperalgesia³³. La neurotransmisión excitatoria mediada por la activación de estos receptores se ha relacionado con la hiperalgesia primaria o inmediata pero también con las modificaciones a largo plazo (hiperalgesia secundaria) y la persistencia del dolor¹⁸. La ketamina es uno de los pocos antagonistas de los receptores NMDA disponibles en la práctica clínica, que ha suscitado interés en los últimos años en el tratamiento y prevención del DPP, con resultados contradictorios⁷⁸. En nuestro estudio se analizó la eficacia de la adición de ketamina a la analgesia perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía de toracotomía, cirugía con una alta incidencia de DPP reportada¹⁸⁴.

El primer hallazgo de nuestro estudio que queremos resaltar es la menor incidencia de DPP encontrada, que fue del 30% a los 6 meses en todos los grupos de estudio con o sin ketamina. Esta incidencia fue sorprendentemente baja comparada con la de series previas al diseño de nuestro estudio, en las se situaba entre el 40-60%. Sin embargo, los estudios más recientes publicados contemporáneamente al nuestro, ya apuntan una incidencia menor, relacionada con la utilización de analgesia multimodal que incluye analgesia epidural torácica¹⁸⁵. Esta reducción de la incidencia de DPP, relacionada con un control más estrecho del dolor agudo postoperatorio está también reportándose en estudios recientes en otro tipo de procedimientos como las amputaciones¹⁸⁶. El criterio utilizado en nuestro estudio para identificar la presencia de DPP fue el EVA ≥ 1 a los 3 y 6 meses después de la cirugía. Este supone un criterio bastante discriminativo que detecta pacientes con niveles bajos de DPP como se ha recomendado por otros autores¹¹¹.

Otro resultado importante del estudio es el excelente control del dolor agudo postoperatorio obtenido en todos los grupos, con un EVA máximo de media inferior a 4 tanto en reposo como a la tos, y que atribuimos a la analgesia epidural torácica empleada con máximo control de todos los factores influyentes en sus resultados. Este hallazgo, no específicamente buscado, se traduce en una conclusión simple pero de gran repercusión en la práctica clínica: una técnica analgésica eficaz y controlada es en sí misma un método eficaz de reducción del DPP tras toracotomía, que además está en la mano de cualquier anestesiólogo.

El buen control del dolor postoperatorio, que se relacionó en los tres grupos estudiados con una menor incidencia de DPP, apoya la teoría cada vez más reconocida de que uno de los medios más efectivos para reducir el DPP es disminuir los inputs nociceptivos a nivel del sistema nervioso central mediante el adecuado control del dolor agudo en el postoperatorio⁵³.

La analgesia epidural torácica consistente en una perfusión de anestésico local más un opioide utilizada en nuestro estudio, constituye el *gold standard* en el tratamiento del dolor postoracotomía⁶¹ y la técnica habitual en nuestra práctica clínica, por lo que no se introdujeron variaciones en el protocolo analgésico. La pregunta que se planteó es si añadiendo ketamina al *gold standard* de analgesia para este tipo de cirugía se conseguía una reducción del DPP y de la hiperalgesia secundaria o perincisional debido a su acción antagonista de los receptores NMDA. Los cambios de neuroplasticidad ocurren en mayor medida a nivel de la médula

espinal, donde se sitúan entre otros los receptores NMDA⁴. Por este motivo, se consideró que la ketamina por vía epidural podría ser más efectiva que por vía intravenosa al encontrarse así más cerca de su lugar de acción^{99,109}, aunque nuestros resultados no apoyaron finalmente nuestra teoría.

La efectividad de la ketamina en la reducción del dolor postoperatorio agudo y en la capacidad para prevenir la cronificación de este dolor es controvertida. Se han publicado varias revisiones que analizan la efectividad de la ketamina en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio con resultados contradictorios. Subramanian et al concluyeron que la administración de ketamina intravenosa a dosis bajas como analgesia postoperatoria disminuía los requerimientos de morfina aunque no así si era administrada en PCA de morfina y ketamina, sin aumento de los efectos adversos⁹². Otra revisión que incluyó 53 estudios y 2721 pacientes tampoco llegó a conclusiones claras⁹¹. Bell et al¹⁸⁷ en una revisión más reciente, publicada tras el inicio de nuestro estudio, afirmaba que la ketamina a dosis subanestésicas era efectiva en la reducción de los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas, reducía las náuseas y vómitos postoperatorios y los efectos adversos eran ligeros o ausentes. En una revisión reciente de ketamina intravenosa en analgesia postoperatoria⁷⁹, también posterior a la realización de nuestro trabajo, los autores concluyen que la ketamina disminuye los requerimientos de morfina en el postoperatorio inmediato, aunque solamente cuando el dolor postoperatorio es más intenso, con EVA superior a 4. La explicación de estos resultados en el dolor postoperatorio inmediato, aparentemente contradictorios, es probablemente consecuencia de la heterogeneidad de los estudios, que hacen muy difícil la comparación e interpretación de los hallazgos.

En lo que se refiere al estudio del efecto de la ketamina sobre el desarrollo de DPP los estudios existentes son también muy heterogéneos en cuanto a dosis, vía de administración, tiempo de tratamiento así como en la evaluación del dolor y seguimiento a largo plazo. De Kock et al publicaron uno de los estudios mejor diseñados sobre la influencia de la ketamina en el desarrollo de hiperalgesia secundaria postoperatoria tras cirugía abdominal. Estos autores demostraron una reducción del dolor a los 3 y 6 meses en cirugía abdominal en pacientes tratados con ketamina intravenosa asociada a analgesia epidural¹⁸⁸. En cambio, Duale et al no

lograron demostrar la eficacia de una perfusión de ketamina durante las primeras 24 horas del postoperatorio en el dolor a las 6 semanas y 4 meses tras toracotomía¹¹¹. En otro tipo de cirugía con alta incidencia de DPP como es la amputación de extremidad inferior, la perfusión de ketamina epidural no influyó en el DPP al año de la cirugía aunque sí en el dolor agudo postoperatorio⁹⁷.

Cuando se ha analizado la efectividad de la ketamina en cirugía torácica los resultados son asimismo heterogéneos y no concluyentes. Un reciente metanálisis que analizó la eficacia de ketamina en PCA intravenosa de morfina posttoracotomía concluyó una disminución del dolor agudo postoperatorio y una reducción del consumo de morfina respecto a la PCA de morfina sola sin efectos adversos graves¹⁸⁹. Otros autores objetivaron una disminución del dolor agudo en pacientes bajo analgesia paravertebral¹⁹⁰ o epidural⁹⁹. Otros estudios como el de Dualé et al demuestran que la ketamina intravenosa reduce el dolor agudo en las primeras 48 horas pero no así el DPP¹¹¹. Sin embargo, Suzuki sí que demostró una reducción del dolor agudo y del DPP a los 3 meses al asociar ketamina intravenosa durante 3 días a un régimen de analgesia epidural con ropivacaina y morfina¹¹⁰. Otros estudios sin embargo no demuestran eficacia en la adición de ketamina a la analgesia epidural posttoracotomía, administrada por vía intravenosa^{112,113} ni epidural¹⁰⁰, para la prevención del DPP.

En nuestro estudio el control del dolor agudo posttoracotomía fue bueno en los tres grupos estudiados sin diferencias significativas entre ellos, aunque el dolor dinámico fue mejor controlado en los grupos que recibieron ketamina. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo a los 7 días, ni a los 3 y 6 meses, lo que sugiere que el efecto beneficioso de la ketamina se da en el dolor agudo postoperatorio y no en el desarrollo de DPP. De todos modos, la reducción del dolor a la tos en el postoperatorio inmediato en los grupos tratados con ketamina supone un importante beneficio, ya que permite una mejor fisioterapia respiratoria y por tanto una rehabilitación más rápida. Esta ventaja es esencial después de una toracotomía, lo que constituye, por sí solo, un beneficio importante de la adición de ketamina al tratamiento analgésico¹⁹¹. Los valores de NPSI fueron también bajos en todos los grupos sin diferencias en los grupos de tratamiento.

Exceptuando el estudio ya citado de De Kock et al¹⁰⁰, los estudios comentados evalúan la eficacia de la ketamina con escalas subjetivas del síntoma dolor y/o por el consumo de otros

analgésicos, especialmente opioides, pero no por cambios en la nocicepción. El diagnóstico de las alteraciones neurosensitivas que pueden desarrollarse tras la cirugía y que suponen el punto de partida de la persistencia del dolor, se consideró clave en nuestra investigación. Puesto que la extensión de la hiperalgesia secundaria, que se desarrolla horas después de la lesión tisular en los tejidos sanos alrededor de la incisión, se ha relacionado en algunas cirugías con la persistencia del dolor¹⁸⁸, evaluamos el área de la misma en diferentes momentos del postoperatorio. Como se ha discutido previamente, para la evaluación de la hiperalgesia secundaria son necesarios QST que valoren estos cambios sensoriales. Por ello, junto a la evaluación del dolor mediante escalas subjetivas (EVA) y escalas específicas de evaluación del dolor neuropático (NPSI), se realizó la exploración de los cambios sensoriales a lo largo del tiempo mediante la aplicación de QST. De esta forma se pretendió realizar una valoración más precisa del proceso doloroso, de los cambios que se producen en la nocicepción a largo plazo, y evaluar la eficacia del tratamiento. En nuestro estudio elegimos tres QST fácilmente aplicables en los pacientes quirúrgicos y en la zona a explorar y que suponían un tiempo de aplicación asumible en las circunstancias descritas. Se exploró la alodinia mecánica con los filamentos de von Frey, en concordancia con estudios previos en pacientes quirúrgicos^{170,192}. Asimismo, utilizamos el von Frey Electrónico para determinar los umbrales de dolor a la presión, cuya reproducibilidad había sido comprobada previamente, y la estimulación vibratoria del cepillo eléctrico para determinar la presencia de alodinia vibratoria o dinámica.

Como se ha planteado previamente, el período perioperatorio presenta unas características diferenciales que requieren de un protocolo de evaluación del dolor y de la nocicepción corto y de fácil aplicación. Aunque los resultados obtenidos con estos QST no puedan ser comparados con los obtenidos en los estudios de dolor crónico, nos permiten detectar los cambios sensoriales en el área quirúrgica reportados por cada paciente y compararlos con los valores previos a la cirugía. Este constituye un punto fuerte de nuestro diseño, al poder valorar los cambios neurosensitivos en cada paciente por disponer de los obtenidos antes de la lesión.

Otro aspecto importante en el diseño de nuestro trabajo fue la valoración de los posibles cambios sensoriales en zonas alejadas de la lesión, reflejo de una sensibilización del sistema nervioso a nivel supraespinal²⁷ o quizás de alteraciones inmunológicas complejas desconocidas¹⁹³. Evaluamos el muslo como zona distante al área quirúrgica, que no presentó cambios neurosensitivos de ningún tipo a lo largo del estudio. Sin embargo, no podemos excluir que los hubiera y fueran mitigados por una posible influencia sistémica del fentanilo epidural, ya que éste alcanza niveles sistémicos por absorción vascular desde el espacio epidural¹⁹⁴. Muchos síndromes de dolor crónico presentan una hipersensibilidad mecánica en zonas alejadas a la lesión inicial, y probablemente debida a dichos fenómenos de sensibilización central. Las alteraciones en los mecanismos de modulación del dolor podrían ser responsables de estos cambios sensoriales en lugares alejados, como se ha demostrado en estudios previos²⁷. Sin embargo, desconocemos si los QST utilizados en nuestro estudio serían capaces de detectar estas alteraciones. Se prefirió el muslo al hemitórax contralateral a la cirugía para el control de una zona alejada, ya que se ha demostrado la presencia de cambios neurosensoriales contralaterales al lado afectado, tanto en modelos experimentales como el publicado por nuestro grupo¹³⁹ como en algunas descripciones de pacientes¹³⁸. Estos cambios bilaterales son muchas veces infravalorados por considerarse clínicamente irrelevantes. Sin embargo, pueden ser frecuentes¹³⁸, y claves en la correcta clasificación de la disfunción sensorial.

En nuestro conocimiento éste es el primer estudio en que se ha utilizado esta combinación de test antes y después de la cirugía, así como la exploración de un área distante a la lesión quirúrgica. Los tres QST utilizados exploran diferentes fibras nociceptivas y pueden alterarse de diferentes formas dependiendo del tipo de lesión nerviosa. Por ejemplo, los umbrales de dolor a estímulos mecánicos se asociaron al dolor agudo, pero no al DPP tras amputación¹⁹⁵, mientras que la alodinia dinámica se ha correlacionado con el dolor crónico tras histerectomía, pero no así otros QST¹⁹⁶. Una limitación de nuestra exploración es no haber incluido la estimulación térmica, que es muy sensible a las alteraciones neurosensitivas. Se desconoce todavía el significado que pueda tener la alteración de cada tipo de sensibilidad en el desarrollo de DDP, pero quizás nuestros datos puedan ser útiles en estudios futuros. El

significado de los cambios sensitivos postoperatorios constituye un importante campo de investigación en relación a la prevención del DPP.

En nuestro estudio sólo algunos pacientes mostraron cambios en la nocicepción a largo plazo, como alodinia mecánica, alodinia vibratoria o disminución en los umbrales de dolor a la presión alrededor de la incisión quirúrgica durante los 6 primeros meses. Además, el área en dichos pacientes fue similar en los tres grupos. De esta forma, podemos concluir que la ketamina parece no influir en los fenómenos de hiperalgesia secundaria en nuestro estudio, que ya son poco frecuentes en los pacientes sometidos a toracotomía bajo una analgesia epidural eficaz, administrada en los tres grupos de estudio. Además, esta baja incidencia de hiperalgesia secundaria se correlacionó con una baja incidencia de DPP y un buen control del dolor agudo postoperatorio, de acuerdo con las teorías recientes⁵³. La baja incidencia de DPP, el bajo nivel de dolor agudo en el postoperatorio inmediato, así como la escasa presencia de alodinia e hiperalgesia perincisional parece ser concordante y no cambia cuando se añade ketamina ni intravenosa ni epidural durante las primeras 48 horas del postoperatorio. Es decir, una analgesia eficaz que interrumpa la transmisión nociceptiva durante las primeras 48 horas parece capaz de disminuir el DPP.

Otra característica de nuestro estudio es el mejor control de las variables que pueden afectar el desarrollo de DPP en comparación con los estudios publicados hasta ahora. Puesto que no se pueden extraer conclusiones válidas sobre la efectividad de la ketamina a raíz de los estudios publicados debido a la heterogeneidad en metodología y diseño, se ha tratado de optimizar el diseño del nuestro para intentar asegurar la validez de los resultados. Por ello incluimos pacientes sometidos a toracotomía, una de las intervenciones quirúrgicas con mayor incidencia de DPP⁷, y bajo la analgesia postoperatoria considerada más eficaz, analgesia epidural con anestésico local y opioide⁶¹. Por otra parte, las dosis de ketamina fueron las máximas descritas sin riesgo de efectos secundarios para descartar que no estuviéramos administrando dosis subterapéuticas. La ketamina se administró previamente a la incisión quirúrgica para obtener un bloqueo preventivo de los receptores NMDA, cuya ventaja sin embargo no ha sido demostrada¹⁹⁷, y la administración se mantuvo durante 48 horas, período que se considera de máxima estimulación nociceptiva postquirúrgica¹⁶². El dolor fue evaluado

en reposo y en movimiento mediante escalas subjetivas, y los cambios neurosensitivos fueron explorados en el preoperatorio y comparados posteriormente en el postoperatorio y además se exploró un área distante a la cirugía para valorar fenómenos de sensibilización central; los cambios encontrados en cada paciente eran objetivables pues se disponía de la exploración basal antes de la cirugía. Finalmente, también valoramos la esfera psicológica de los pacientes mediante la escala de catastrofismo. Por otra parte, no se utilizaron AINEs excepto metamizol¹⁹⁸ para minimizar los efectos antihiperalgésicos de los mismos. Las dosis de opioides intraoperatorias se limitaron por su posible efecto hiperalgésico¹⁹⁹. Es decir, controlamos las variables, optimizamos las dosis y exploramos todas las esferas del dolor en el intento de conseguir el mejor diseño posible utilizado hasta ahora en estos estudios.

La dosis, así como la vía de administración de la ketamina para el tratamiento del dolor son dos de los aspectos que muestran mayor variabilidad en los estudios publicados¹⁸⁷. Se ha postulado que la administración de ketamina por vía epidural supondría la obtención de concentraciones superiores a nivel espinal, donde ocurren fundamentalmente los fenómenos de sensibilización⁸⁰, sin incrementar los efectos sistémicos que limitan la dosis de ketamina por vía sistémica. En nuestro estudio, la ketamina epidural no fue más efectiva que la intravenosa administrada a las mismas dosis. Además, los niveles plasmáticos fueron similares por ambas rutas, lo cual podría significar que la ketamina administrada por vía epidural podría tener un efecto sistémico, como ocurre con otras drogas liposolubles²⁰⁰.

Existe cierto grado de preocupación en algunos autores por la posible toxicidad de la ketamina por vía neuroaxial^{101,201}. Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencia de neurotoxicidad en los regímenes utilizados en clínica para el tratamiento del dolor agudo^{102,202}. Tampoco en un estudio realizado por nuestro grupo se detectaron alteraciones histológicas en las meninges o médula espinal de perros tratados con ketamina epidural en régimen similar al utilizado en este estudio¹⁰³. De todas maneras, y a la luz de nuestros resultados, la administración epidural de ketamina no supone ninguna ventaja clínica sobre la administración intravenosa, por lo que podría evitarse su administración por esta vía y de esta manera el problema de la posible neurotoxicidad. Aclarar este punto, evitando controversias y preocupación por un tratamiento, es otra aportación de esta tesis que creemos relevante para la práctica clínica diaria.

Las dosis de ketamina utilizadas por nosotros están en el rango más alto de los estudios publicados previamente. Elegimos una dosis alta para eliminar la posibilidad de que los resultados dependieran de una dosis de ketamina insuficiente, como se ha atribuido en algunos estudios²⁰³. Habitualmente las dosis se encuentran limitadas por la posibilidad de efectos adversos. Sin embargo, a pesar de algunos intentos, aun no hay acuerdo en cuanto a la dosis mínima efectiva. Se recomienda la utilización de “dosis bajas”, aunque no hay consenso en cuales serían éstas en el periodo perioperatorio para cada tipo de cirugía, paciente o combinación de fármacos. Schmid et al fijaron el límite de “dosis bajas” en 1 mg/kg en bolus y una perfusión continua de 1,2 mg/kg/h²⁰⁴. La eficacia analgésica de ketamina en combinación con opioides se ha observado con concentraciones plasmáticas bajas, de entre 30 y 120 ng/ml en voluntarios y en torno a 100 ng/ml en pacientes²⁰⁵. Algunos autores han recomendado una concentración plasmática mínima de ketamina de 60 ng/ml necesaria para reducir los requerimientos de morfina o la hiperalgesia postoperatoria con alfentanilo²⁰⁶. Suzuki et al²⁰⁷ no observaron reducción del EVA al añadir ketamina epidural a una perfusión de anestésicos locales cuando se alcanzaban concentraciones plasmáticas menores de 50 ng/ml, y asimismo se detectaron efectos adversos inaceptables con niveles superiores a 200 ng/ml, por lo que establecieron el rango terapéutico entre 50 y 200 ng/ml. A pesar de las altas dosis utilizadas en nuestro estudio, las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas se mantuvieron entre 20 y 70 ng/ml durante las primeras horas y entre 70 y 135 ng/ml a las 24 y 48 horas, aunque la variabilidad en los casos analizados fue importante. Podemos concluir por tanto que a las concentraciones recomendadas de ketamina en la literatura no hubo beneficios demostrables en cuanto a la reducción de la incidencia de DPP.

Otro punto significativo es que la administración epidural se asoció con concentraciones plasmáticas superiores a la intravenosa al final del periodo estudiado y aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente porque solo se determinó en cinco pacientes de cada grupo, sí que muestra que la ketamina epidural tiene un efecto sistémico igual que la intravenosa. De acuerdo con Xie et al la gran liposolubilidad de la ketamina permite una liberación lenta desde la médula espinal rica en lípidos, alcanzándose una concentración plasmática mayor a lo largo del tiempo²⁰⁸. No encontramos diferencias

significativas entre la vía intravenosa y la epidural aunque en el grupo de ketamina epidural hubo una tendencia de menor puntuación en la escala de EVA, menor alodinia, y mayores efectos adversos, que quizás hubieron mostrado significación estadística con una muestra mayor. Esto puede deberse a las concentraciones plasmáticas superiores, a la retención de ketamina en la médula espinal o a la mayor dosis administrada por vía epidural por los bolus autoadministrados, aproximadamente unos 35 mg al día.

La duración del tratamiento con ketamina así como de la perfusión epidural durante 48 horas es el recomendado por otros autores^{97,162}. Sin embargo, recientemente se ha postulado que este período podría ser demasiado corto para prevenir la sensibilización a nivel central, ya que la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica alcanza un pico a las 48 horas pero probablemente se mantiene durante los primeros 7 días²⁰⁹. En nuestra experiencia, sin embargo, la perfusión epidural con opiáceos se asocia con retención urinaria y la necesidad de mantener la sonda urinaria durante más de 48 horas limita la duración del tratamiento. Además la implantación de programas de cirugía *fasttrack* que pretenden una recuperación más rápida de los pacientes limita también el mantenimiento tan prolongado de la analgesia epidural. Sin embargo, es destacable que el dolor objetivado tras la retirada de la perfusión epidural, a las 72 horas, es superior al de las primeras horas del postoperatorio en los tres grupos de estudio, lo que concuerda con el buen control del dolor que proporciona la analgesia epidural. Por otra parte, no se recogieron los valores de EVA entre el cuarto y el sexto día, por lo que desconocemos si el control del dolor fue adecuado en este período.

Los efectos adversos típicamente asociados a la ketamina como alteraciones cognitivas y diplopía fueron más frecuentes en los grupos tratados con ketamina, sobre todo en el grupo de ketamina epidural, aunque su intensidad fue ligera, especialmente teniendo en cuenta las altas dosis de ketamina utilizadas. Estas diferencias en los efectos adversos no alcanzaron significación estadística, aunque a nuestro parecer son clínicamente relevantes ya que en los grupos de ketamina llegaron a duplicar los encontrados en el grupo sin ketamina y probablemente en una muestra más grande se observaría una significación estadística. La administración de benzodiazepinas previas pudo haber influido en que los efectos psicomiméticos fueran poco frecuentes y leves, pero se aplicó de igual forma en los tres grupos de pacientes por lo que no influyó en las diferencias observadas.

La limitación más importante de nuestro estudio es el tamaño muestral. Cuando el estudio se diseñó, la incidencia de DPP en la literatura después de toracotomía era de un 50% y nuestro tamaño muestral fue calculado basándonos en una reducción postratamiento en su incidencia del 25%. Sin embargo, y en línea con estudios más recientes la incidencia de DPP en nuestros pacientes fue mucho menor^{112,113}. Esta limitación ha de ser tomada en cuenta cuando se interpretan nuestros resultados y posiblemente resultados no significativos podrían serlo si el tamaño muestral fuera mayor.

El mantenimiento de la analgesia postoperatoria con infusiones continuas y mezclas multimodales es una práctica extendida en los últimos años pero sin pruebas de que se mantiene la estabilidad física y química de las soluciones. Por otra parte, el material sintético con el que están hechas las bolsas de contención de las soluciones tanto para bombas eléctricas como elastoméricas podría alterar estas soluciones. La incógnita de si se están administrando las dosis esperadas de fármacos a lo largo del tiempo no se ha estudiado. Nosotros hemos añadido a nuestro trabajo el estudio de la estabilidad física de las soluciones. La compatibilidad física y el pH de las soluciones que utilizamos no variaron a lo largo del estudio. Sin embargo, no se analizaron las concentraciones de los fármacos a lo largo del mismo. Son necesarios estudios que analicen este aspecto para confirmar que se esté administrando realmente las dosis que se pretenden.

Resumiendo los resultados más relevantes de este estudio, podemos afirmar que la administración de ketamina epidural o intravenosa junto a la analgesia epidural tras toracotomía no fue efectiva para reducir el DPP o la alodinia postoperatoria. Sin embargo su incidencia fue más baja que la reportada previamente, posiblemente debido a la analgesia epidural efectiva. Tanto la ketamina epidural como la intravenosa sin embargo, produjeron una disminución en el dolor agudo a la tos a las 24 y 72 horas, con los beneficios potenciales que puede tener en la rehabilitación de los pacientes. La vía epidural no demostró superioridad respecto a la intravenosa, alcanzándose unos niveles plasmáticos similares tras la administración de las mismas dosis. La estabilidad de las soluciones administradas fue buena.

La incidencia de DPP tras toracotomía bajo una analgesia epidural eficaz es menor de la reportada, lo que se tiene que considerar para el diseño de futuros estudios. Por otra parte,

los resultados obtenidos nos indican la ausencia de beneficio de un fármaco, conclusión a veces más importante que la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

5.1 Limitaciones de los estudios

Los estudios presentados en esta tesis doctoral presentan algunas limitaciones que se han ido comentando en la discusión y los resultados pero que resumimos aquí:

La interpretación de los resultados sobre la reproducibilidad de los VMF debe hacerse teniendo en cuenta que utilizamos solo cuatro filamentos, y con sólo cinco categorías, variaciones en el umbral en un filamento suponía una gran diferencia en la reproducibilidad. Al realizarse las evaluaciones en días consecutivos, no podemos descartar el efecto aprendizaje ni en los participantes del estudio ni en los propios observadores. Sólo se ha estudiado la reproducibilidad de dos QST y no conocemos la de otros como el test vibratorio o test térmicos.

Respecto a la valoración de la ketamina para disminuir el DPP, el tamaño muestral resultó pequeño a la luz de estudios más recientes sobre incidencia del DPP postoracotomía y de nuestros resultados, que no preveíamos al inicio de nuestro trabajo. Probablemente con un tamaño muestral mayor algunas de las diferencias observadas entre los grupos habrían sido significativas. La duración del tratamiento con ketamina durante 48 horas puede ser insuficiente para estudiar la prevención del DPP, puesto que se ha descrito una mayor duración de la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica, de hasta 7 días. Aunque los niveles sistémicos de ketamina epidural e intravenosa fueron similares, la dosis de ketamina administrada por vía epidural fue algo superior a la administrada por vía intravenosa debido a la posibilidad de bolus autoadministrados en la PCA. Sin embargo, creemos que la magnitud de esta diferencia tiene poca influencia en los resultados.

5.2. Líneas de investigación abiertas

A partir de nuestros resultados y de su análisis surgen varias líneas de investigación que nos interesan:

- Evaluar la aplicabilidad de otros QST en el período perioperatorio que completen la exploración de las posibles alteraciones neurosensitivas que pueden ocurrir tras la cirugía. Con

dichos resultados, diseñar un protocolo de exploración neurosensible rápido y no molesto adaptado al paciente quirúrgico y evaluar prospectivamente su aplicación.

- Evaluar si hay un QST determinado, es decir, una alteración neurosensible más relacionada con la persistencia del dolor postoperatorio que pudiera simplificar aún más la exploración en el paciente postoperado.

- Determinar si la efectividad de otras técnicas analgésicas de bloqueo de la transmisión nociceptiva, como la analgesia paravertebral, que carece de acción medular, se asocia también a una baja incidencia de DPP.

CONCLUSIONES

1. Los monofilamentos de Von Frey y el von Frey Electrónico, son aplicables para la exploración de la alodinia mecánica en el período perioperatorio.
2. El von Frey Electrónico demostró una reproducibilidad intraobservador e interobservador muy buena en comparación con los VFM, con un tiempo de exploración más corto, lo que le hace especialmente adecuado para la exploración en el paciente quirúrgico.
3. El control del dolor agudo postoperatorio en reposo y en movimiento fue muy bueno en los grupos de estudio, con un nivel máximo de EVA de 4.
4. La incidencia de Dolor Persistente Postoperatorio tras toracotomía en nuestro estudio resultó inferior a la previamente publicada, con una incidencia a los 6 meses en torno al 30%, que atribuimos al adecuado control del dolor agudo mediante una analgesia epidural efectiva.
5. La adición de ketamina intravenosa o epidural a una analgesia epidural efectiva durante 48 horas no disminuye la incidencia de DPP ni la hiperalgesia.
6. La única ventaja observada en la administración de ketamina por vía epidural e intravenosa fue un menor grado de dolor en movimiento durante las primeras 48 horas postoperatorias. Este efecto por sí mismo facilita la rehabilitación postoperatoria del paciente.
7. La ketamina administrada por vía epidural no es superior a la ketamina intravenosa en la prevención del DPP ni de la hiperalgesia.
8. Los niveles sistémicos de ketamina alcanzados por vía epidural son similares a los de ketamina intravenosa, lo que unido a la falta de diferencias en la prevención del DPP, niega una acción selectiva de la ketamina epidural a nivel de la médula espinal.
9. Las soluciones administradas mantuvieron su estabilidad física durante el período de administración.

BIBLIOGRAFIA

Según estilo Nature

1. Kehlet, H., Jensen, T. S. & Woolf, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* **367**, 1618–25 (2006).
2. Macrae, W. & Davies, H. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK ed. *Epidemiology of pain. Seattle/IASP Press* 125–42 (1999).
3. Kehlet, H. & Rathmell, J. P. Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology* **112**, 514–5 (2010).
4. Deumens, R. *et al.* Progress in Neurobiology Prevention of chronic postoperative pain : Cellular , molecular , and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog. Neurobiol.* **104**, 1–37 (2013).
5. Macrae, W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.* **101**, 77–86 (2008).
6. Cregg, R., Anwar, S. & Farquhar-Smith, P. Persistent postsurgical pain. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **7**, 144–52 (2013).
7. Wildgaard, K., Ravn, J. & Kehlet, H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **36**, 170–80 (2009).
8. Smith, B. H., Torrance, N., Bennett, M. I. & Lee, A. J. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain* **23**, 143–9 (2007).
9. Dirks, J., Møiniche, S., Hilsted, K.-L. & Dahl, J. B. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* **97**, 1591–6 (2002).
10. Woolf, C. J. & Salter, M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* **288**, 1765–9 (2000).
11. Bhave, G. & Gereau, R. W. Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization. *J. Neurobiol.* **61**, 88–106 (2004).
12. Samad, T. A. *et al.* Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* **410**, 471–5 (2001).
13. Lavand'homme, P. Perioperative pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **19**, 556–61 (2006).
14. Rasmussen, P. V., Sindrup, S. H., Jensen, T. S. & Bach, F. W. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* **110**, 461–9 (2004).
15. Reuben, S. S. & Yalavarthy, L. Preventing the development of chronic pain after thoracic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **22**, 890–903 (2008).
16. Mikkelsen, T., Werner, M. U., Lassen, B. & Kehlet, H. Pain and sensory dysfunction 6 to 12 months after inguinal herniotomy. *Anesth. Analg.* **99**, 146–51 (2004).
17. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, D. J. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **29**, 873–9 (2006).

18. Von Hehn, C. A., Baron, R. & Woolf, C. J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* **73**, 638–52 (2012).
19. Kim, H. Y. *et al.* Differential Changes in TRPV1 expression after trigeminal sensory nerve injury. *J. Pain* **9**, 280–8 (2008).
20. Xu, G.-Y., Li, G., Liu, N. & Huang, L.-Y. M. Mechanisms underlying purinergic P2X3 receptor-mediated mechanical allodynia induced in diabetic rats. *Mol. Pain* **7**, 60 (2011).
21. Hoffmann, T., Sauer, S. K., Horch, R. E. & Reeh, P. W. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J. Neurosci.* **28**, 6281–4 (2008).
22. Mantyh, P. W., Koltzenburg, M., Mendell, L. M., Tive, L. & Shelton, D. L. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* **115**, 189–204 (2011).
23. Wu, G. *et al.* Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J. Neurosci.* **22**, 7746–53 (2002).
24. Tulleuda, A. *et al.* TRESK channel contribution to nociceptive sensory neurons excitability: modulation by nerve injury. *Mol. Pain* **7**, 30 (2011).
25. Attal, N. & Bouhassira, D. Translating basic research on sodium channels in human neuropathic pain. *J. Pain* **7**, S31–7 (2006).
26. Campbell, J. N. & Meyer, R. a. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* **52**, 77–92 (2006).
27. Latremoliere, A. & Woolf, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain* **10**, 895–926 (2009).
28. Li, X.-Y. *et al.* Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. *Science* **330**, 1400–4 (2010).
29. Janssen, S. P., Truin, M., Van Kleef, M. & Joosten, E. A. Differential GABAergic disinhibition during the development of painful peripheral neuropathy. *Neuroscience* **184**, 183–94 (2011).
30. Beggs, S. & Salter, M. W. Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr. Opin. Neurobiol.* **20**, 474–80 (2010).
31. Gilron, I., Watson, C. P. N., Cahill, C. M. & Moulin, D. E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* **175**, 265–75 (2006).
32. Zhou, H.-Y., Chen, S.-R. & Pan, H.-L. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **4**, 379–88 (2011).
33. Zhuo, M., Wu, G. & Wu, L.-J. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol. Brain* **4**, 31 (2011).
34. Himmelseher, S. & Durieux, M. E. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* **102**, 211–20 (2005).
35. Andersen, K. G. & Kehlet, H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J. Pain* **12**, 725–46 (2011).

36. Greenspan, J. D. *et al.* Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* **132 Suppl**, S26–45 (2007).
37. Keller, S. M., Carp, N. Z., Levy, M. N. & Rosen, S. M. Chronic post thoracotomy pain. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. **35**, 161–4 (1994).
38. Nikolajsen, L., Ilkjaer, S., Krøner, K., Christensen, J. H. & Jensen, T. S. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* **72**, 393–405 (1997).
39. Liem, M. S. L., van Duyn, E. B., van der Graaf, Y. & van Vroonhoven, T. J. M. V. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann. Surg.* **237**, 136–41 (2003).
40. Brandsborg, B., Nikolajsen, L., Hansen, C. T., Kehlet, H. & Jensen, T. S. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* **106**, 1003–12 (2007).
41. Granot, M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **22**, 425–30 (2009).
42. Yarnitsky, D. *et al.* Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* **138**, 22–8 (2008).
43. Belfer, I. & Segall, S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today (Barc)*. **47**, 457–67 (2011).
44. Reimann, F. *et al.* Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 5148–53 (2010).
45. Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N. & Turk, D. C. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol. Bull.* **133**, 581–624 (2007).
46. Granot, M. & Ferber, S. G. The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin. J. Pain* **21**, 439–45
47. Peters, M. L. *et al.* Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann. Surg.* **245**, 487–94 (2007).
48. Wallace, M. S., Wallace, A. M., Lee, J. & Dobke, M. K. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* **66**, 195–205 (1996).
49. Aasvang, E. & Kehlet, H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br. J. Anaesth.* **95**, 69–76 (2005).
50. Cerfolio, R. J., Price, T. N., Bryant, A. S., Sale Bass, C. & Bartolucci, A. A. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* **76**, 407–11; discussion 411–2 (2003).
51. Gottschalk, A., Cohen, S. P., Yang, S. & Ochroch, E. A. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* **104**, 594–600 (2006).
52. Katz, J. & Seltzer, Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.* **9**, 723–44 (2009).

53. Lavand'homme, P. The progression from acute to chronic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **24**, 545–50 (2011).
54. Perttunen, K., Tasmuth, T. & Kalso, E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **43**, 563–7 (1999).
55. Nomori, H., Horio, H., Fuyuno, G. & Kobayashi, R. Non-serratus-sparing antero-axillary thoracotomy with disconnection of anterior rib cartilage. Improvement in postoperative pulmonary function and pain in comparison to posterolateral thoracotomy. *Chest* **111**, 572–6 (1997).
56. Nomori, H., Horio, H. & Suemasu, K. Anterior limited thoracotomy with intrathoracic illumination for lung cancer: its advantages over anteroaxillary and posterolateral thoracotomy. *Chest* **115**, 874–80 (1999).
57. Khan, I. H., McManus, K. G., McCraith, A. & McGuigan, J. A. Muscle sparing thoracotomy: a biomechanical analysis confirms preservation of muscle strength but no improvement in wound discomfort. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **18**, 656–61 (2000).
58. Furrer, M. *et al.* Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **12**, 82–7 (1997).
59. Ali, M. *et al.* Prospective, randomized, controlled trial of thoracic epidural or patient-controlled opiate analgesia on perioperative quality of life. *Br. J. Anaesth.* **104**, 292–7 (2010).
60. Buvanendran, A. & Kroin, J. S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **22**, 588–93 (2009).
61. Joshi, G. P. *et al.* A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth. Analg.* **107**, 1026–40 (2008).
62. Daly, D. J. & Myles, P. S. Update on the role of paravertebral blocks for thoracic surgery: are they worth it? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **22**, 38–43 (2009).
63. Garutti, I. *et al.* Thoracic paravertebral block after thoracotomy: comparison of three different approaches. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **35**, 829–32 (2009).
64. Rawal, N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg. Anesth. Pain Med.* **37**, 310–7
65. Rodgers, A. *et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* **321**, 1493 (2000).
66. Kehlet, H. & Dahl, J. B. Epidural analgesia and post-operative outcomes: a need for a different approach. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **52**, 1311–2 (2008).
67. Wu, C. L. *et al.* Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* **103**, 1079–88; quiz 1109–10 (2005).
68. Hanna, M. N., Murphy, J. D., Kumar, K. & Wu, C. L. Regional techniques and outcome: what is the evidence? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **22**, 672–7 (2009).
69. Biki, B. *et al.* Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* **109**, 180–7 (2008).

70. Chang, C.-C., Lin, H.-C., Lin, H.-W. & Lin, H.-C. Anesthetic management and surgical site infections in total hip or knee replacement: a population-based study. *Anesthesiology* **113**, 279–84 (2010).
71. Kettner, S. C., Willschke, H. & Marhofer, P. Does regional anaesthesia really improve outcome? *Br. J. Anaesth.* **107 Suppl** , i90–5 (2011).
72. Wilder-Smith, O. H. G. & Arendt-Nielsen, L. Postoperative Hyperalgesia. *Anesthesiology* **104**, 601–607 (2006).
73. Wenk, M. & Schug, S. A. Perioperative pain management after thoracotomy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **24**, 8–12 (2011).
74. Ju, H., Feng, Y., Yang, B.-X. & Wang, J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur. J. Pain* **12**, 378–84 (2008).
75. Sentürk, M. *et al.* The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth. Analg.* **94**, 11–5, table of contents (2002).
76. Ochroch, E. A., Gottschalk, A., Troxel, A. B. & Farrar, J. T. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin. J. Pain* **22**, 491–8 (2006).
77. Andrae, M. H. & Andrae, D. A. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane database Syst. Rev.* **10**, CD007105 (2012).
78. Grathwohl, K. W. Does ketamine improve postoperative analgesia? More questions than answers. *Pain Med.* **12**, 1135–6 (2011).
79. Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W. P. & Lim, H. J. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth.* **58**, 911–23 (2011).
80. De Kock, M. F. & Lavand'homme, P. M. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **21**, 85–98 (2007).
81. Petrenko, A. B., Yamakura, T., Baba, H. & Shimoji, K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth. Analg.* **97**, 1108–16 (2003).
82. Persson, J. Wherefore ketamine? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **23**, 455–60 (2010).
83. Machado-Vieira, R., Salvadore, G., Diazgranados, N. & Zarate, C. a. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol. Ther.* **123**, 143–50 (2009).
84. Milligan, E. D. & Watkins, L. R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 23–36 (2009).
85. Persson, J. *et al.* Pharmacokinetics and non-analgesic effects of S- and R-ketamines in healthy volunteers with normal and reduced metabolic capacity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 869–75 (2002).

86. Arendt-Nielsen, L., Nielsen, J., Petersen-Felix, S., Schnider, T. W. & Zbinden, A. M. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br. J. Anaesth.* **77**, 625–31 (1996).
87. Bell, R. F. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* **141**, 210–4 (2009).
88. Granry, J. C., Dube, L., Turroques, H. & Conreux, F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **13**, 299–302 (2000).
89. De Kock, M. F. & Lavand'homme, P. M. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **21**, 85–98 (2007).
90. Bell, R. F., Dahl, J. B., Moore, R. A. & Kalso, E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane database Syst. Rev.* CD004603 (2006). doi:10.1002/14651858.CD004603.pub2
91. Elia, N. & Tramèr, M. R. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* **113**, 61–70 (2005).
92. Subramaniam, K., Subramaniam, B. & Steinbrook, R. A. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth. Analg.* **99**, 482–95, table of contents (2004).
93. Carstensen, M. & Møller, a M. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* **104**, 401–6 (2010).
94. Himmelseher, S. *et al.* Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* **92**, 1290–5 (2001).
95. Silva, E. P. A., Sakata, R. K., Garcia, J. B. S., Salomão, R. & Issy, A. M. Evaluation of preemptive effect of epidural S(+)-ketamine for hysterectomy: plasmatic concentrations of interleukins. *Rev. Bras. Anesthesiol.* **62**, 3–9 (2012).
96. Wang, X., Xie, H. & Wang, G. Improved postoperative analgesia with coadministration of preoperative epidural ketamine and midazolam. *J. Clin. Anesth.* **18**, 563–9 (2006).
97. Wilson, J. a, Nimmo, A. F., Fleetwood-Walker, S. M. & Colvin, L. a. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* **135**, 108–18 (2008).
98. Kucuk, N., Kizilkaya, M. & Tokdemir, M. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth. Analg.* **87**, 103–6 (1998).
99. Feltracco, P. *et al.* Brief report: perioperative analgesic efficacy and plasma concentrations of S+ -ketamine in continuous epidural infusion during thoracic surgery. *Anesth. Analg.* **116**, 1371–5 (2013).
100. Ryu, H.-G., Lee, C.-J., Kim, Y.-T. & Bahk, J.-H. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clin. J. Pain* **27**, 304–8 (2011).
101. Vranken, J. H. *et al.* Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology* **105**, 813–8 (2006).

102. Malinovsky, J. M. *et al.* Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* **78**, 109–15 (1993).
103. Acosta, A. *et al.* Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine. *Reg. Anesth. Pain Med.* **31**, 438–44
104. Tucker, A. P., Kim, Y. I., Nadeson, R. & Goodchild, C. S. Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain[ISRCTN83088383]. *BMC Anesthesiol.* **5**, 2 (2005).
105. Zakine, J. *et al.* Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth. Analg.* **106**, 1856–61 (2008).
106. Wallace, M. S., Ridgeway, B. M., Leung, A. Y., Gerayli, A. & Yaksh, T. L. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* **92**, 75–83 (2000).
107. Craig, S. R., Leaver, H. A., Yap, P. L., Pugh, G. C. & Walker, W. S. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **20**, 455–63 (2001).
108. Chaparro, L. E., Smith, S. A., Moore, R. A., Wiffen, P. J. & Gilron, I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane database Syst. Rev.* **7**, CD008307 (2013).
109. Ozyalcin, N. S. *et al.* Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br. J. Anaesth.* **93**, 356–61 (2004).
110. Suzuki, M. *et al.* Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* **105**, 111–9 (2006).
111. Dualé, C. *et al.* Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur. J. Pain* **13**, 497–505 (2009).
112. Mendola, C. *et al.* S+ -ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anesthesiol.* **78**, 757–66 (2012).
113. Joseph, C. *et al.* Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **42**, e58–65 (2012).
114. Breivik, H. *et al.* Assessment of pain. *Br. J. Anaesth.* **101**, 17–24 (2008).
115. Dworkin, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* **113**, 9–19 (2005).
116. Benhamou, D. [Evaluation of postoperative pain]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* **17**, 555–72 (1998).
117. Breivik, E. K., Björnsson, G. A. & Skovlund, E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin. J. Pain* **16**, 22–8 (2000).

118. Stubhaug, A. & Breivik, H. in *Pain Best Pract. Res. Compend.* 281–8 (2007).
119. Bennett, M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* **92**, 147–57 (2001).
120. Krause, S. J. & Backonja, M.-M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin. J. Pain* **19**, 306–14
121. Bouhassira, D. *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* **114**, 29–36 (2005).
122. Bouhassira, D. *et al.* Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* **108**, 248–57 (2004).
123. Walk, D. *et al.* Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin. J. Pain* **25**, 632–40 (2009).
124. Ruscheweyh, R. *et al.* Pain catastrophizing and pain-related emotions: influence of age and type of pain. *Clin. J. Pain* **27**, 578–86 (2011).
125. Edwards, R. R. *et al.* Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing. *J. Pain Symptom Manage.* **46**, 30–42 (2013).
126. Sullivan MJL, Bishop S, P. J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess* **7**, 432–524 (1995).
127. Woolf, C. J. & Max, M. B. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* **95**, 241–9 (2001).
128. Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* **52**, 259–85 (1993).
129. Wallace, M. S. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **18**, 548–54 (2005).
130. Phenomena, N. P. *et al.* Quantitative Sensory Testing in Measurement of Other Sensory Abnormalities. **25**, (2009).
131. Hansson, P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur. J. Pain* **6 Suppl A**, 47–50 (2002).
132. Gescheider, G. *Psychophysics: the Fundamentals.* (1997).
133. Hansson, P., Backonja, M. & Bouhassira, D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* **129**, 256–9 (2007).
134. Bird, S. J., Brown, M. J., Spino, C., Watling, S. & Foyt, H. L. Value of repeated measures of nerve conduction and quantitative sensory testing in a diabetic neuropathy trial. *Muscle Nerve* **34**, 214–24 (2006).

135. Chéliout-Hérait, F. *et al.* Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies. *Joint. Bone. Spine* **72**, 412–5 (2005).
136. Leffler, A.-S. & Hansson, P. Painful traumatic peripheral partial nerve injury-sensory dysfunction profiles comparing outcomes of bedside examination and quantitative sensory testing. *Eur. J. Pain* **12**, 397–402 (2008).
137. Rolke, R. *et al.* Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* **123**, 231–43 (2006).
138. Konopka, K.-H. *et al.* Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain; a quantitative sensory testing (QST) study. *PLoS One* **7**, e37524 (2012).
139. Arguis, M. J., Perez, J., Martínez, G., Ubre, M. & Gomar, C. Contralateral neuropathic pain following a surgical model of unilateral nerve injury in rats. *Reg. Anesth. Pain Med.* **33**, 211–6
140. Wallace, M. S. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. *Neurology* **59**, 1694–700 (2002).
141. Haanpää, M., Laippala, P. & Nurmikko, T. Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *Eur. J. Pain* **3**, 375–386 (1999).
142. Bowsher, D. Representation of somatosensory modalities in pathways ascending from the spinal anterolateral funiculus to the thalamus demonstrated by lesions in man. *Eur. Neurol.* **54**, 14–22 (2005).
143. Chong, P. S. T. & Cros, D. P. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* **29**, 734–47 (2004).
144. Defrin, R., Shachal-Shiffer, M., Hadgadg, M. & Peretz, C. Quantitative somatosensory testing of warm and heat-pain thresholds: the effect of body region and testing method. *Clin. J. Pain* **22**, 130–6 (2006).
145. Siao, P. & Cros, D. P. Quantitative sensory testing. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* **14**, 261–86 (2003).
146. Bell-Krotoski, J. & Tomancik, E. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments. *J. Hand Surg. Am.* **12**, 155–61 (1987).
147. Voerman, V. F., van Egmond, J. & Crul, B. J. Elevated detection thresholds for mechanical stimuli in chronic pain patients: support for a central mechanism. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **81**, 430–5 (2000).
148. Chan, A. W., MacFarlane, I. A., Bowsher, D. & Campbell, J. A. Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 56–9 (1992).
149. Kosek, E., Ekholm, J. & Hansson, P. Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. *Scand. J. Rehabil. Med.* **31**, 89–93 (1999).

150. Rolke, R., Andrews Campbell, K., Magerl, W. & Treede, R.-D. Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur. J. Pain* **9**, 39–48 (2005).
151. Siao, P., Chong, T. & Cros, D. P. A MERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE REVIEW : QUANTITATIVE SENSORY TESTING EQUIPMENT AND REPRODUCIBILITY STUDIES. (1898).
152. Kenshalo, D. R. & Bergen, D. C. A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species. *J. Appl. Physiol.* **39**, 1038–40 (1975).
153. Rolke, R. *et al.* Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur. J. Pain* **10**, 77–88 (2006).
154. Chesterton, L. S., Sim, J., Wright, C. C. & Foster, N. E. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin. J. Pain* **23**, 760–6 (2007).
155. Claus, D., Hilz, M. J. & Neundörfer, B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta Neurol. Scand.* **81**, 533–40 (1990).
156. Yarnitsky, D. & Sprecher, E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J. Neurol. Sci.* **125**, 39–45 (1994).
157. Bravenboer, B., van Dam, P. S., Hop, J., vd Steenhoven, J. & Erkelens, D. W. Thermal threshold testing for the assessment of small fibre dysfunction: normal values and reproducibility. *Diabet. Med.* **9**, 546–9 (1992).
158. Fagius, J. & Wahren, L. K. Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J. Neurol. Sci.* **51**, 11–27 (1981).
159. Bertelsmann, F. W., Heimans, J. J., van Rooy, J. C., Heine, R. J. & van der Veen, E. A. Reproducibility of vibratory perception thresholds in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res.* **3**, 463–6 (1986).
160. Valk, G. D. *et al.* The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve* **20**, 116–8 (1997).
161. Dotson, R. M. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J. Clin. Neurophysiol.* **14**, 32–45 (1997).
162. Suzuki, M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **22**, 618–22 (2009).
163. VanDenKerkhof, E. G., Peters, M. L. & Bruce, J. Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. *Clin. J. Pain* **29**, 2–8 (2013).
164. Haroutiunian, S., Nikolajsen, L., Finnerup, N. B. & Jensen, T. S. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* **154**, 95–102 (2013).
165. Sommer, M. *et al.* Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin. J. Pain* **26**, 87–94 (2010).

166. Kinney, M. A. O. *et al.* Chronic postthoracotomy pain and health-related quality of life. *Ann. Thorac. Surg.* **93**, 1242–7 (2012).
167. Schaible, H.-G. & Richter, F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks. Arch. Surg.* **389**, 237–43 (2004).
168. Zaslansky, R. & Yarnitsky, D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J. Neurol. Sci.* **153**, 215–38 (1998).
169. Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J. Pain* **10**, 556–72 (2009).
170. Wilder-Smith, O. H. G., Tassonyi, E., Crul, B. J. P. & Arendt-Nielsen, L. Quantitative Sensory Testing and Human Surgery. *Anesthesiology* **98**, 1214–1222 (2003).
171. Yarnitsky, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **23**, 611–5 (2010).
172. Bove, G. Mechanical sensory threshold testing using nylon monofilaments: the pain field's "tin standard". *Pain* **124**, 13–7 (2006).
173. McGill, M., Molyneaux, L. & Yue, D. K. Use of the Semmes-Weinstein 5.07/10 gram monofilament: the long and the short of it. *Diabet. Med.* **15**, 615–7 (1998).
174. Quantitative sensory testing: a consensus report from the Peripheral Neuropathy Association. *Neurology* **43**, 1050–2 (1993).
175. Sim, J. & Wright, C. C. The Kappa Statistic in Reliability Studies : Use , Interpretation , and. **85**, 257–268
176. Lin, L. I. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* **45**, 255–68 (1989).
177. Dhanoa, M. S. & Lister, S. J. Use of mean square prediction error analysis and reproducibility measures to study near infrared calibration equation performance. **143**, 133–143 (1999).
178. Eliasziw, M., Young, S. L., Woodbury, M. G. & Fryday-Field, K. Statistical methodology for the concurrent assessment of interrater and intrarater reliability: using goniometric measurements as an example. *Phys. Ther.* **74**, 777–88 (1994).
179. Williams, P. S., Basso, D. M., Case-Smith, J. & Nichols-Larsen, D. S. Development of the Hand Active Sensation Test: reliability and validity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **87**, 1471–7 (2006).
180. Peters, E. W., Bienfait, H. M. E., de Visser, M. & de Haan, R. J. The reliability of assessment of vibration sense. *Acta Neurol. Scand.* **107**, 293–8 (2003).
181. Aasvang, E. K. *et al.* Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* **112**, 957–69 (2010).
182. Katz, J., Jackson, M., Kavanagh, B. P. & Sandler, A. N. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin. J. Pain* **12**, 50–5 (1996).

183. Bleakman, D., Alt, A. & Nisenbaum, E. S. Glutamate receptors and pain. *Semin. Cell Dev. Biol.* **17**, 592–604 (2006).
184. Maguire, M. F., Ravenscroft, A., Beggs, D. & Duffy, J. P. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **29**, 800–5 (2006).
185. Ochroch, E. A. *et al.* Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* **97**, 1234–1244 (2002).
186. Hsu, E. & Cohen, S. P. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J. Pain Res.* **6**, 121–36 (2013).
187. Bell, Jb, D., Ra, M. & Ea, K. Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review). (2010).
188. De Kock, M., Lavand'homme, P. & Waterloos, H. “Balanced analgesia” in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* **92**, 373–80 (2001).
189. Mathews, T. J., Churchhouse, A. M. D., Housden, T. & Dunning, J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **14**, 194–9 (2012).
190. Argiriadou, H. *et al.* Intraoperative infusion of S(+)-ketamine enhances post-thoracotomy pain control compared with perioperative parecoxib when used in conjunction with thoracic paravertebral ropivacaine infusion. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **25**, 455–61 (2011).
191. Atangana, R., Ngowe Ngowe, M., Binam, F. & Sosso, M. A. Morphine versus morphine-ketamine association in the management of post operative pain in thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol. Belg.* **58**, 125–7 (2007).
192. Bouwense, S. A. *et al.* Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* **100**, 1797–804 (2013).
193. Huang, D. & Yu, B. The mirror-image pain: an unclered phenomenon and its possible mechanism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **34**, 528–532 (2010).
194. Bujedo, MD, B. M., Santos, MD, S. G. & Azpiazu, MD, A. U. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J. Opioid Manag.* **8**, 177–192 (2012).
195. Nikolajsen, L., Ilkjaer, S. & Jensen, T. S. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur. J. Pain* **4**, 327–34 (2000).
196. Brandsborg, B., Dueholm, M., Kehlet, H., Jensen, T. S. & Nikolajsen, L. Mechanosensitivity before and after hysterectomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* **107**, 940–7 (2011).
197. Katz, J., Clarke, H. & Seltzer, Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth. Analg.* **113**, 1242–53 (2011).
198. Beirith, A., Santos, A. R., Rodrigues, A. L., Creczynski-Pasa, T. B. & Calixto, J. B. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* **345**, 233–45 (1998).

199. Chu, L. F., Angst, M. S. & Clark, D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain* **24**, 479–96
200. Prieto-Alvarez, P., Tello-Galindo, I., Cuenca-Peña, J., Rull-Bartomeu, M. & Gomar-Sancho, C. Continuous epidural infusion of racemic methadone results in effective postoperative analgesia and low plasma concentrations. *Can. J. Anaesth.* **49**, 25–31 (2002).
201. De Lima, J., Beggs, S. & Howard, R. Neural toxicity of ketamine and other NMDA antagonists. *Pain* **88**, 311–2 (2000).
202. Subramaniam, K., Subramaniam, B., Pawar, D. K. & Kumar, L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* **13**, 339–44 (2001).
203. Mion, G., Tourtier, J. P. & Rousseau, J. M. Ketamine in PCA: what is the effective dose? *Eur. J. Anaesthesiol.* **25**, 1040–1 (2008).
204. Schmid, R. L., Sandler, a N. & Katz, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* **82**, 111–25 (1999).
205. Adriaenssens, G., Vermeyen, K. M., Hoffmann, V. L., Mertens, E. & Adriaensen, H. F. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br. J. Anaesth.* **83**, 393–6 (1999).
206. Wallace, M. S., Ridgeway, B., Leung, A., Schulteis, G. & Yaksh, T. L. Concentration-Effect Relationships for Intravenous Alfentanil and Ketamine Infusions in Human Volunteers: Effects on Acute Thresholds and Capsaicin-Evoked Hyperpathia. *J. Clin. Pharmacol.* **42**, 70–80 (2002).
207. Suzuki, M. *et al.* Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.* **101**, 777–84 (2005).
208. Xie, H., Wang, X., Liu, G. & Wang, G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin. J. Pain* **19**, 317–22 (2003).
209. Obata, K. *et al.* The effect of site and type of nerve injury on the expression of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion and on neuropathic pain behavior. *Neuroscience* **137**, 961–70 (2006).



ANEXOS

Reproducibility of Electronic von Frey and von Frey Monofilaments Testing

Beatriz Tena, MD,* Bibiana Escobar, MD,* M. Jose Arguis, MD,* Cristina Cantero, MD,*
Jose Rios, MSc,† and Carmen Gomar, MD, PhD*

Objectives: Von Frey monofilaments (VFM) and Electronic von Frey are used as quantitative sensory testing to explore mechanical hyperalgesia. The aim of the study was to determine VFM and Electronic von Frey reproducibility and the time required for testing undamaged areas in volunteers and surgical in-hospital patients.

Methods: Prospective study in 2 groups of individuals without neurological disorders and not receiving treatments that alter sensorial response. Group 1 was formed by 30 healthy volunteers and group 2 by 28 patients after knee arthroplasty who received unilateral femoral block as postoperative analgesia. Testing was performed by 2 trained investigators in the forearm and abdominal wall and repeated 24 hours later. Pain threshold was determined as the VMF or the pressure rate applied with the Electronic von Frey referred to as unpleasant. The time used in each test was measured. Intraobserver and interobserver reproducibility were analyzed by means of Kappa and Lin coefficients.

Results: Intraobserver and interobserver reproducibility for VFM was only fair or moderate in both groups ($Kappa < 0.6$). Intraobserver reproducibility for Electronic von Frey was good in Group 1 (Lin 0.61 to 0.8) and almost perfect in Group 2 (Lin > 0.8). No differences were found between the 2 tested areas. Time used was 6.03 and 3.16 minutes for VFM and Electronic von Frey, respectively.

Discussion: Exploration of mechanical allodynia in postoperative patients requires rapid and reliable quantitative sensory testing. Electronic von Frey was more reliable and rapid than VFM in exploring mechanical pain thresholds in undamaged areas in volunteers and patients. Further studies are required to confirm whether these results can be extrapolated to areas affected by surgery.

Key Words: quantitative sensory testing (QST), mechanical hyperalgesia, von Frey monofilaments, Electronic von Frey, reproducibility

(*Clin J Pain* 2012;28:318–323)

Postoperative pain may persist long after surgery and show neuropathic characteristics that are attributable to nerve lesions caused during the intervention. In this context, the presence of hyperalgesia around the surgical

incision in the early postoperative period has been associated with persistent pain.^{1–5}

Quantitative sensory testing (QST) provides more objective information than symptoms do on the diagnosis and follow-up of neuropathic pain.^{6,7} In recent years, many QST methods have been developed and widely applied in animal research and in patients with chronic pain. However, the repeated use of QST in the early postoperative period is limited by its complexity and the fact that it is time consuming.⁸

Diagnosis and examination of hyperalgesic areas by means of pain threshold detection can be achieved through QST methods that assess mechanical sensitivity,^{9–12} for example, von Frey monofilaments (VFM) or, more recently, the Electronic von Frey.¹³ Both tests analyze the response to predetermined mechanical stimuli. The Electronic von Frey test was introduced in an attempt to simplify the examination and overcome the possible drawbacks of VFM, although it should be noted that it may have different characteristics in terms of the sensory fibers explored. The sharp edge of the thicker VMF and the Electronic von Frey might stimulate high-threshold mechanoreceptors, A-delta, and C fibers, whereas the thinner filaments mainly stimulate A-beta fibers.^{14–16}

Few studies have examined the validity of these two methods and their applicability in clinical practice.¹⁷ However, the validity of QST depends on the application technique, the skill of the observer and the individual's ability to emit a response to the stimulus applied. Therefore, reproducibility across repeated examinations, both by the same and by different observers, is a key feature of test validity. The time required for a standard examination, the need for the patient to pay constant attention, and the necessary repetition of examinations are all factors that may limit the use of QST in the postoperative context.

The aim of this study was to assess the reproducibility of the VMF and Electronic von Frey methods, in healthy volunteers and in healthy areas of surgical patients. The hypothesis was that the VMF method would probably show worse reproducibility because of its observer dependence. There might also be differences between in-hospital patients' and volunteers' reproducibility. A further objective was to compare the time required to apply each method.

METHODS

Participants

The sample comprised two groups of individuals of both sexes. Group 1 was formed by 30 volunteers recruited from among the health care staff of our hospital, whereas Group 2 consisted of 28 consecutive patients undergoing

Received for publication August 25, 2010; revised June 29, 2011; accepted July 21, 2011.

From the *Department of Anesthesiology, Hospital Clinic, University of Barcelona; and †Laboratory of Biostatistics & Epidemiology (Universitat Autònoma de Barcelona), Clinical Pharmacology Service, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Beatriz Tena, MD, Hospital Clinic, c/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain (e-mail: btena@clinic.ub.es, beattena@hotmail.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

total knee arthroplasty. The study was approved by the Institutional Research Committee and individuals gave written informed consent to their participation. The experimental procedure was explained in detail to participants. Exclusion criteria included central or peripheral nervous system disorders, medication, or conditions associated with central or peripheral nerve dysfunction, and a family history of neuromuscular disease.

In Group 2, informed consent was obtained the day before surgery after detailed explanation of the experimental procedure and the tests were performed on the second and third postoperative days. The surgical and anesthetic procedure was standardized and the same for all patients. Intradermal anesthesia was administered and postoperative analgesia consisted of a continuous femoral blockade with 0.2% ropivacaine. No medication affecting the central nervous system was administered during the procedure and the second and third postoperative days, as its administration was considered an exclusion criterion. The only systemic-associated analgesic drug used was dextketoprofen.

Testing Procedure

Testing conditions were identical for both the groups. Measurements were taken with participants seated in a comfortable upright position in a quiet room at an approximate temperature of 22°C. The anterior side of the forearm first, and the abdominal wall second, were the locations tested consecutively. The method was explained and demonstrated to each participant before testing and they were asked to keep their eyes closed throughout. Two trained investigators (observer A and B) tested each participant at both sites with VFM and, subsequently, with the Electronic von Frey. To avoid bias, observer B was blind to the results of observer A. Participants were given 5 minutes rest between the measurements taken by each observer. The tests were then repeated after 24 hours, but reversing the order of observers.

VFM

Tactile pressure pain threshold was assessed first by VFM, using a set of nylon filaments of constant length and increasing diameter (Bioseb, France). When applied to the skin, the VFM exert a constant force as they bend. As this bending reduces measurement outcome artifacts resulting from movement, the pressure on the skin remains constant over a considerable range of bending. The VFM are calibrated on a logarithmic scale from 0.008 to 300 g (0.08 to 2943 mN) within a 5% standard deviation. Numbers on each VFM ranging from 1.65 to 6.65 represent the common logarithm of 10 times the force in milligrams. Four VFM of 1, 4, 100, and 300 g were selected and applied in increasing thickness (method of limits).¹⁸ Each VFM was applied perpendicularly to the skin surface for approximately 2 seconds until a VFM bending of 3 to 5 mm was produced. The participant was asked to give a clear verbal signal when the stimulus was perceived to be unpleasant. Each VFM was applied 3 times, with an interval of approximately 10 seconds between 2 successive applications to avoid temporal summation.^{19,20} The pain threshold was defined as the VFM in which at least 2 of 3 applications to the explored site proved to be unpleasant.^{18,21}

Electronic von Frey

Pain threshold was subsequently determined using a pressure algometer, the Electronic von Frey (Electronic Von Frey Anesthesiometer IITC). The system is supplied with a 1000 g probe and a rigid tip of 0.8 mm in diameter. An internal load cell is attached to the small tip and connected to the electronic system, thereby allowing the test results to be digitally recorded. The system therefore measures, stores, and displays the test readings in grams, based upon the amount of pressure applied from 0.1 to 1000 g. The algometer was applied perpendicularly to the skin surface, with the application rate controlled entirely by the observer. The participants gave a verbal signal when the pressure was felt to be unpleasant: this measurement being taken as the pain threshold.²²⁻²⁴ The mean of 3 measurements was taken as the pain threshold.

Time Employed

Each observer recorded the time used in testing forearm and abdomen thresholds with both VFM and the Electronic von Frey.

Statistical Analysis

Descriptive variables such as age and the time employed for testing are expressed as mean \pm standard deviation ($X \pm SD$), whereas the sex ratio is given as a frequency. The pain pressure threshold using VFM was considered an ordinal variable from the thinner to the thicker VFM, whereas the pain threshold obtained with the Electronic von Frey was considered a quantitative variable. The Kappa coefficient was used to analyze intraobserver and interobserver reliability of VFM testing, whereas the Lin coefficient²⁵ was applied to analyze the reliability of the Electronic von Frey. The degree of agreement, as measured by the Kappa and Lin coefficients, was graded as follows: 0.21 to 0.40 fair; 0.41 to 0.60 moderate; 0.61 to 0.80 substantial; 0.81 to 1.00 almost perfect.²⁶⁻²⁸ Differences between procedure times were evaluated by means of a *t* test. Data were analyzed using SPSS version 16 and $P \leq 0.05$ was taken as the cut-off for statistical significance.

RESULTS

Characteristics of the Participants

Demographic data are shown in Table 1. None of the participants in group 1 met any of the exclusion criteria and, at the time of their inclusion, none of them was taking any analgesic treatment. In Group 2, all the participants met the inclusion criteria, except for one patient who was excluded due to preoperative arm paresthesia.

VFM

The data for the reliability of VFM in Groups 1 and 2 are given in Table 2, which shows the intraobserver and interobserver agreement expressed with the Kappa coefficient. The analysis suggested fair intraobserver reliability (Kappa coefficient < 0.4) in both groups and at both measurement sites, the only exception being observer A in Group 1 at the abdominal site, which had moderate reliability (Kappa = 0.54). Interobserver agreement was moderate at the two measurement sites and in both groups, the sole exception being the arm site on day 1, which showed fair agreement.

TABLE 1. Demographic Data

Demographic Data	Group 1 (N = 30)	Group 2 (N = 28)
Age	30.8 ± 4.3	78.8 ± 8.8
Sex (female/male)	17/13	24/4

Electronic von Frey

Pain thresholds obtained with the Electronic von Frey in both groups and body areas are shown in Figure 1. Overall the Electronic von Frey showed good intraobserver and interobserver reliability (Table 3). Intraobserver agreement was considered good in Group 1 (Lin coefficient between 0.76 and 0.78), whereas in Group 2 it was almost perfect (Lin coefficient between 0.86 and 0.88) at both the forearm and abdomen sites. Interobserver reliability was almost perfect for all measurements and sites.

A separate analysis of the data according to sex was conducted in Group 1 (Tables 2 and 3). This revealed better reproducibility in males than in females when using VFM. The intraobserver reliability of Electronic von Frey was better in males for observer A and in females for observer B. Interobserver reproducibility was better in males for arm measurements and in females for the abdomen on day 1. No differences were found on the second day.

The time employed for VMF and Electronic von Frey testing was, respectively, 6.03 ± 0.46 and 3.16 ± 0.42 minutes. The difference between the 2 methods was 2.87 minutes with a 95% confidence interval, 2.72-3.02 minutes (*t* test, $P < 0.05$).

DISCUSSION

Acute postoperative pain may persist and give rise to chronic pain with neuropathic characteristics.^{1,2} Perioperative

TABLE 2. Intraobserver and Interobserver Reproducibility of von Frey Monofilaments Testing Measured by Kappa Coefficient

	Group 1 (N = 30)	Group 2 (N = 28)
	Kappa Coefficient (Female/Male)	Kappa Coefficient
Intraobserver		
Observer A (first-second day) arm	0.40 (NV/0.38)	0.40
Observer A (first-second day) abdomen	0.54 (0.53/0.55)	0.34
Observer B (first-second day) arm	0.39 (0.25/0.46)	0.39
Observer B (first-second day) abdomen	0.39 (0.24/0.51)	0.31
Interobserver		
First day (observers A-B) arm	0.31 (0.27/0.33)	0.24
First day (observers A-B) abdomen	0.57 (0.57/0.57)	0.52
Second day (Observers A-B) arm	0.52 (0.38/0.63)	0.42
Second day (Observers A-B) abdomen	0.64 (0.57/0.71)	0.43

Results expressed as global value (female/male).
NV indicates no value.

lesion of the nociceptive system, expressed by the symptoms of allodynia and hyperalgesia around the surgical incision, may become apparent in the early postoperative period and it has been correlated with persistent pain.^{29,35-31} Thus, there is a need for valid tests that are easy to apply postoperatively and that provide an early assessment of those neuropathic signs that may predict the likelihood of pain becoming chronic.

QST assesses signs of neuropathic pain in response to mechanical or thermal stimuli, whose intensity is controlled by devices with varying degrees of automation.³²⁻³⁴ The size of the area around the surgical incision that shows increased mechanical sensitivity, as determined by means of VFM, has been associated with the persistence of postoperative pain after certain procedures.^{29,35,36} However, few studies have used QST to assess postoperative pain, as the methodology usually requires a lengthy and complex examination.³⁴ Hence, exploration of the periincision area in the early postoperative period requires the development of simple and objective tests that can be applied at the patient's bedside.

Two methods of QST that assess mechanical hyperalgesia are VFM and the Electronic von Frey.³⁷ The smallest-diameter VFM mainly explore A-beta sensory fibers, whereas the thicker ones can stimulate A-delta fibers. The Electronic von Frey, when used to determine pain thresholds, most probably stimulates A-delta and C fibers,^{14,38-40} but the response of A-beta fibers that transmit fine sensitivity would not be detected. Despite these differences in the nerve fibers explored, both tests provide an assessment of the afferent sensory system by determining the mechanical sensory threshold, whose magnitude and evolution serve to indicate the persistence of mechanical hyperalgesia.

VFM have been used in numerous studies, both in animal research and in chronic pain patients, although an acknowledged drawback concerns possible variations in the force applied, which depends not only on the skin area explored but also on the observer; the applied force is also difficult to quantify.³⁷ Another bedside test for exploring mechanical sensitivity is pin-prick testing. A set of pins or similar small-diameter probes are used to test pain thresholds. However, the device used for pin-prick testing is not standardized and there is no inherent way of quantifying the force applied when using a standard safety pin.³⁵ In contrast, the Electronic von Frey has a pressure transducer that can automatically record the sensory threshold and maintain the observer blind to the force applied. Furthermore, it is quick and easy to apply and may be useful for assessing hyperalgesia in postoperative patients. However, the Electronic von Frey has been much less widely used than VFM and, as far as we know, its use for postoperative pain assessment has yet to be reported. Therefore, it is not known how the persistence of postoperative pain may be related to mechanical hyperalgesia as measured by the Electronic von Frey. Therefore, it still remains to be seen whether the Electronic von Frey is a reliable instrument for predicting the persistence of pain.

The validity of QST also depends on the individual's ability to emit a response. This response might be different in healthy volunteers and in patients. This is why we studied the same 2 body areas in a group of healthy volunteers and a group of surgical patients, to take into account the characteristic factors that might influence surgical patients. In-hospital patients are influenced by psychological factors

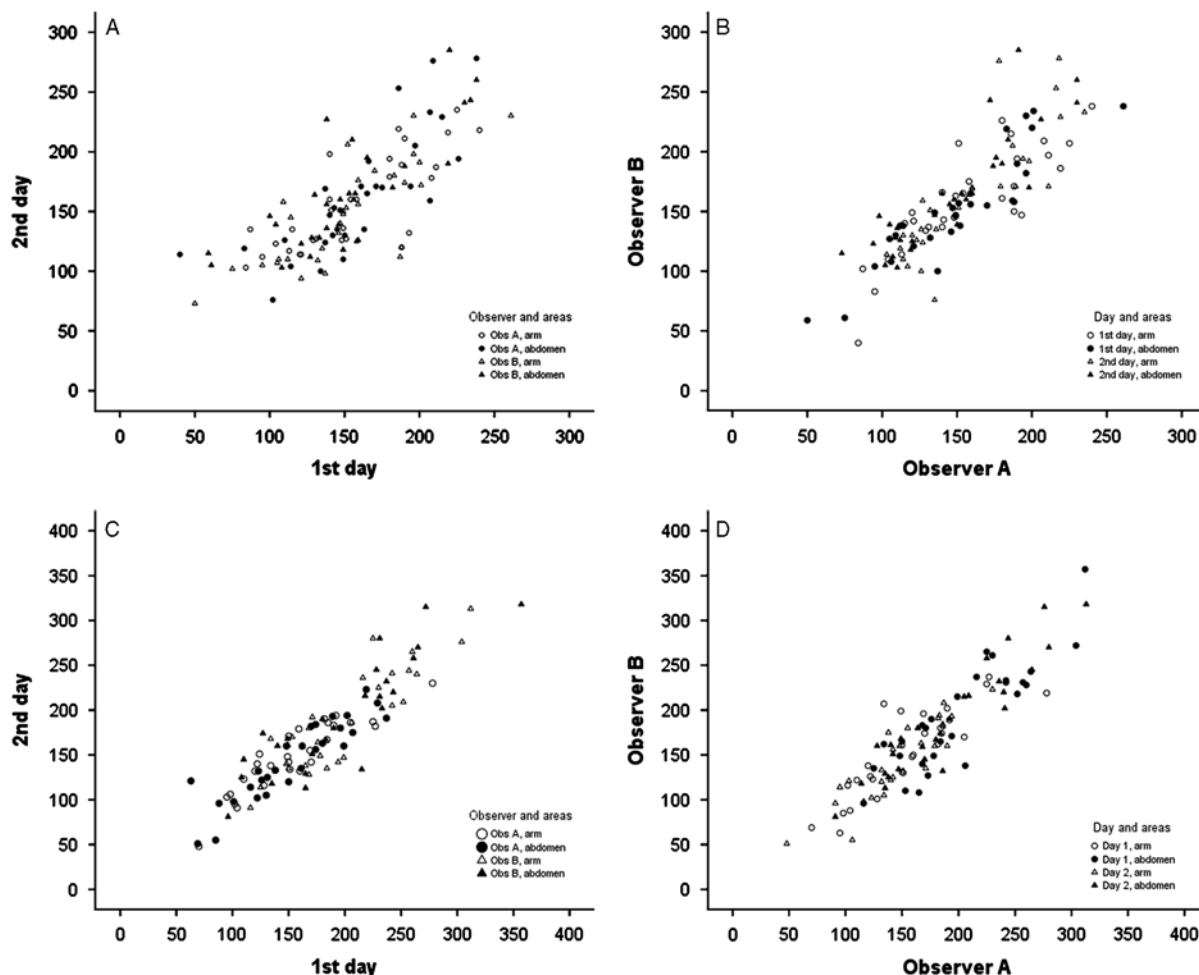


FIGURE 1. Pain thresholds obtained with Electronic von Frey. A, Group 1, intraobserver. B, Group 1, interobserver. C, Group 2, intraobserver. D, Group 2, interobserver.

as well as sleep disturbance that might affect their concentration and therefore QST results.⁴¹ Moreover, the possible presence of pain even in nonoperated areas because of central sensitization may influence the patient's responses on different postoperative days.^{4,5} These were healthy areas that were unaffected by the surgery and anesthesia, with exactly the same protocol being followed in all cases. In our study there were strong differences in demographic data between the groups that might confuse our findings. Although age and sex are known to influence mechanical pain thresholds between individuals, we found nothing in the literature to suggest that these population characteristics affect the reliability of an individual's repeated verbal report of pain thresholds.⁴²

The reproducibility of the Electronic von Frey was good or very good in all assessments (Lin coefficient above 0.75). However, the reproducibility of VFM was only fair or moderate (Kappa coefficient < 0.6), except for the abdominal area in volunteers the second day; intraobserver reproducibility was slightly worse than the interobserver agreement.

These results should be considered in light of certain limitations. The low intraobserver reproducibility with VFM, that is, for the same patient and area over the two assessment days, could indicate real differences in the

mechanical threshold on these two days. However, this did not occur when measurements were taken with the Electronic von Frey. Furthermore, the better interobserver reproducibility of VFM, which was more evident in the group of volunteers, could be due to a test-learning effect, as the threshold measurement by each observer was taken consecutively. It is also possible that learning had a stronger influence on the group of volunteers, who were younger than the patients. Although learning in the VFM condition may have differed from that with the Electronic von Frey, we lack the information required to draw any firm conclusion on this.

The use of only four VFM to determine the pain threshold should also be considered. The threshold obtained (ie, the VFM whose application was perceived as painful on at least 2 of 3 runs) was analyzed as an ordinal variable with values from 1 to 5 (indicating an increasing diameter of the VFM). This simplification means that differences in the threshold of a VFM imply important differences in terms of reproducibility, as the variable has only five categories. The statistical methodology used to estimate the degree of variability was chosen according to the nature of the data. The threshold obtained with the VFM was analyzed by means of the Kappa coefficient, a

TABLE 3. Intraobserver and Interobserver Reproducibility of Electronic von Frey Measured by Lin Coefficient (95% Confidence Interval)

	Group 1	Group 2
	(N = 30)	(N = 28)
	Lin Coefficient (CI 95%)	Lin Coefficient (CI 95%)
Intraobserver		
Observer A (first-second day) arm	0.78 (0.60-0.89)	0.88 (0.78-0.94)
Female	0.75 (0.38-0.91)	
Male	0.76 (0.48-0.90)	
Observer A (first-second day) abdomen	0.77 (0.57-0.88)	0.86 (0.73-0.93)
Female	0.73 (0.35-0.91)	
Male	0.79 (0.51-0.92)	
Observer B (first-second day) arm	0.78 (0.59-0.89)	0.88 (0.76-0.94)
Female	0.76 (0.51-0.89)	
Male	0.72 (0.40-0.88)	
Observer B (first-second day) abdomen	0.76 (0.57-0.88)	0.88 (0.76-0.94)
Female	0.86 (0.64-0.95)	
Male	0.63 (0.26-0.84)	
Interobserver		
First day (Observers A–B) arm	0.84 (0.69-0.92)	0.85 (0.70-0.93)
Female	0.72 (0.32-0.90)	
Male	0.87 (0.71-0.94)	
First day (Observers A–B) abdomen	0.90 (0.81-0.95)	0.85 (0.71-0.92)
Female	0.91 (0.74-0.97)	
Male	0.89 (0.72-0.96)	
Second day (Observers A–B) arm	0.81 (0.66-0.89)	0.88 (0.75-0.94)
Female	0.76 (0.46-0.90)	
Male	0.76 (0.49-0.90)	
Second day (Observers A–B) abdomen	0.80 (0.64-0.89)	0.93 (0.86-0.97)
Female	0.83 (0.61-0.93)	
Male	0.83 (0.60-0.93)	

statistic used to compare ordinal qualitative variables (in this case, threshold 1, 2, 3, 4, or 5).^{43,44} Measurements taken with the Electronic von Frey were analyzed by means of Lin coefficient. This was chosen because the Pearson correlation coefficient only indicates the degree of association between the data, whereas Lin coefficient offers a better index of the degree of similarity between different measurements.^{25,45,46} The sample size of the two groups would seem to be sufficient when compared with previous studies of reproducibility and in light of the results obtained here.^{42,47}

Despite the above-mentioned limitations regarding the results obtained with VFM testing, it should be noted that the Electronic von Frey showed very good reproducibility (Lin coefficient above 0.81) in the group of patients and in both the areas tested; this was the case for measurements taken by the same observer and by different observers. If one also keeps in mind that the time required was more or less half that needed for VFM testing, the Electronic von Frey would seem to be a useful instrument for exploring multiple points around the surgical incision in order to determine the area of peri-incisional hyperalgesia.

There were significant differences in the age and sex ratios of the groups. Although there are well-documented differences in mechanical thresholds according to these two factors,^{47,48} research has yet to consider any differences in reproducibility. Here the analysis of volunteers' responses according to sex did reveal differences, there being better reproducibility among men when using VFM. However, the differences observed with the Electronic von Frey do not seem to be significant.

QST provides a more accurate measurement of the magnitude of sensory changes and is able to quantify mechanical hyperalgesia. However, the sensitivity and specificity of these methods in the diagnosis of neuropathic pain are unknown, because there is little comparative research involving standard clinical applications and some of the methods lack validation in the form of reproducibility studies. Furthermore, what is normal or abnormal when examining a given individual is hard to define, as pain thresholds vary widely in the general population. Comparison with the contralateral area may also be problematic, as it is not clear what degree of difference should be regarded as significant. One possibility in surgical patients would be to explore the surgical area before the nerve lesion, thereby providing a benchmark against which to measure the postoperative response. In this regard it would be useful to have a reliable and easy-to-apply instrument available for quantifying and measuring the extent of postsurgical hyperalgesia, thereby enabling the assessment and follow-up of persistent postoperative pain. Dysfunction of the diffuse noxious inhibitory controls has also been put forward as a risk factor for the development of chronic postoperative pain. Assessing its function in surgical patients, as an indicator of central sensitization, could also be considered in future research.⁴⁹

In conclusion, this study found that the Electronic von Frey showed very good reproducibility when applied to healthy areas in both volunteers and patients and was also less time-consuming than the use of VFM. Further studies are now required to confirm whether these reproducibility results can be extrapolated to areas affected by surgery.

REFERENCES

- Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618–1625.
- Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*. 2006;104:601–607.
- Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:813–820.
- Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology*. 2005;103:681–683.
- Lavand'homme P. Perioperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:556–561.
- Leffler AS, Hansson P. Painful traumatic peripheral partial nerve injury-sensory dysfunction profiles comparing outcomes of bedside examination and quantitative sensory testing. *Eur J Pain*. 2008;12:397–402.
- Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11:153–162.
- Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, et al. Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology*. 2003;98:1214–1222.
- Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, et al. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain alter

- thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth*. 2004;93:356–361.
10. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:1124–1132.
 11. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, et al. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain*. 2000;86:19–24.
 12. Katz J, Cohen L, Schmid R, et al. Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. *Anesthesiology*. 2003;98:1449–1460.
 13. Chassaing C, Schmidt J, Eschaliere A, et al. Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:389–397.
 14. Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, et al. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*. 1999;122:2245–2257.
 15. Graven-Nielsen T, Sergerdahl M, Svensson P, et al. Methods for induction and assessment of pain in humans with clinical and pharmacological examples. In: Kruger L, ed. *Methods in Pain Research*. London: CRC Press; 2001:263–304.
 16. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*. 2007;129:256–259.
 17. Chong PS, Cros DP. Quantitative sensory testing equipment and reproducibility studies. (American Association of Electrodiagnostic Medicine Web site). May 2, 2007. Available at: www.aanem.org/practiceissues/technologyreviews.
 18. Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *Clin Neurophysiol*. 1997;14:32–45.
 19. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*. 1997;72:99–106.
 20. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, et al. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain*. 2001;91:177–187.
 21. Peripheral Neuropathy Association. Quantitative sensory testing: a consensus report from the Peripheral Neuropathy Association. *Neurology*. 1993;43:1050–1052.
 22. Moritani M, Moutanni A, Gangula P, et al. Deep tissue inflammation upregulates neuropeptides and evokes nociceptive behaviors which are modulated by a neuropeptide antagonist. *Pain*. 2007;120:53–68.
 23. Vivancos GG, Verri WA, Cunha TM, et al. An electronic pressuremeter nociception paw test for rats. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:391–399.
 24. KuKanich B, Lascelles D, Papich MG. Assessment of von Frey device for evaluation of the antinociceptive effects of morphine and its application in pharmacodynamic modeling of morphine in dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66:1616–1622.
 25. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45:255–268.
 26. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. New York: Chapman and Hall; 1991.
 27. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology*. 2003;228:303–308.
 28. Giannakopoulos NN, Rammelsberg P, Eberhard L, et al. A new instrument for assessing the quality of studies on prevalence. *Clin Oral Investig*. 2011;19. [Epub ahead of print].
 29. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. “Balanced analgesia” in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001;92:373–380.
 30. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103:147–155.
 31. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, et al. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2008;107:948–955.
 32. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain*. 2009;25:641–647.
 33. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009;10:556–572.
 34. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*. 2004;29:734–747.
 35. Walk D, Sehgal N, Moeller-Bertram T, et al. Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2009;25:632–640.
 36. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:608–616.
 37. Bove G. Mechanical sensory threshold testing using nylon monofilaments: the pain fields “Tin Standard”. *Pain*. 2006;124:13–17.
 38. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999;353:1959–1964.
 39. Gottrup H, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, et al. The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury. *Pain*. 1998;75:321–329.
 40. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*. 1997;72:99–106.
 41. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain*. 2010;11:408–419.
 42. Chesterton L, Sim J, Wright C, et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007;23:760–766.
 43. Lantz CA. Application and evaluation of the kappa statistic in the design and interpretation of chiropractic clinical research. *J Manipulative Physiol Ther*. 1997;20:521–528.
 44. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005;85:257–268.
 45. Dhanoa MS, Lister SJ. Use of mean square prediction error analysis and reproducibility measures to study near infrared calibration equation performance. *J Near Infrared Spectrosc*. 1999;7:133–143.
 46. Haas M. Statistical methodology for reliability studies. *J Manipulative Physiol Ther*. 1991;14:119–132.
 47. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132(suppl 1):26–45.
 48. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231–243.
 49. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14–27.

8.2 Artículo 2:

**AJP The Clinical Journal of Pain Publish Ahead of Print
DOI:10.1097/AJP.0000000000000005**

TITLE:

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

AUTHORS:

Beatriz Tena, MD

Department of Anesthesiology.

Hospital Clinic University of Barcelona (Spain)

Carmen Gomar, MD, PhD

Professor Anesthesiology

Senior Consultant

Department of Anesthesiology.

Hospital Clinic .University of Barcelona (Spain)

Jose Rios, MSc

Laboratory of Biostatistics & Epidemiology (Universitat Autònoma de Barcelona). Biostatistics and Data
Management Platform, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona (Spain)

Correspondence to:

Beatriz Tena

Hospital Clinic (Anesthesiology Department)

c/ Villarroel 170,08036 Barcelona (Spain)

e-mail: btena@clinic.ub.es; beattena@hotmail.com

Telephone number: 0034932275558 ; 0034625193128

Fax number: +34932279184

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281290

Esta página está escrita en inglés ¿Quieres traducirla? Traducir No No traducir nunca del inglés Configuración

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health PubMed Advanced Search Help

Display Settings: Abstract **Send to:**

Clin J Pain. 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]

Perioperative Epidural or Intravenous Ketamine Does Not Improve the Effectiveness of Thoracic Epidural Analgesia for Acute and Chronic Pain After Thoracotomy.

Tena B, Gomar C, Rios J.

Author information

Abstract

OBJECTIVES:: Persistent postthoracotomy pain (PPP) reaches 50-80%. Nerve damage and central sensitization involving NDMDAr activation may play an important role. This study evaluates the efficacy of adding intravenous or epidural ketamine to thoracic epidural analgesia (TEA) after thoracotomy.

METHODS:: Double-blind randomized study on patients undergoing thoracotomy allocated to one of the following: Group Kiv (intravenous racemic ketamine 0.5 mg/kg preincisional +0.25 mg/kg/h for 48 h), Group Kep (epidural racemic ketamine 0.5 mg/kg preincisional +0.25 mg/kg/h for 48 h), or Group S (saline). Postoperative analgesia was ensured by TEA with ropivacaine and fentanyl. Visual analog scale (VAS), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Catastrophizing Scale and Quantitative Sensory Testing (QST), measuring both the peri-incisional and distant hyperalgesia area, were conducted preoperatively and postoperatively until 6 months. Plasma ketamine levels and stability of the analgesic solutions were analyzed.

RESULTS:: A total of 104 patients were included. PPP incidence was 20% at 6 months. VAS scores on coughing were significantly lower in Kiv and Kep than in S at 24 hours and 72 hours, but there were no differences afterwards. There were no significant differences in VAS at rest, NPSI and Catastrophizing Scale, or in the area of mechanical allodynia at any time. Adverse effects were mild. Plasma ketamine levels did not differ significantly between groups. Analgesic solutions were stable.

CONCLUSIONS:: Adding epidural or intravenous racemic ketamine to TEA after thoracotomy did not lead to any reduction in PPP or allodynia. Epidural administration produced similar plasma ketamine levels to the intravenous route.

PMID: 24281290 [PubMed - as supplied by publisher]

LinkOut - more resources

Save items
 Add to Favorites

Related citations in PubMed

Is there any benefit to adding intravenous ketamine [Eur J Cardiothorac Surg. 2012]

Intraoperative epidural analgesia combined with ket [Anesthesiology. 2005]

Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes an [Br J Anaesth. 2004]

Review Intra-operative paravertebral block for postop [Eur J Cardiothorac Surg. 2011]

Review [Continuous peridural analgesia vs patient - controller [Anaesthesist. 2000]

[See reviews...](#)
[See all...](#)

Related information

[Related Citations](#)
[MedGen](#)

ABSTRACT

Objectives

Persistent postthoracotomy pain (PPP) reaches 50-80%. Nerve damage and central sensitization involving NMDAR activation may play an important role. This study evaluates the efficacy of adding intravenous or epidural ketamine to thoracic epidural analgesia (TEA) after thoracotomy.

Methods

Double-blind randomized study on patients undergoing thoracotomy allocated to one of the following: Group Kiv (intravenous racemic ketamine 0.5 mg/kg preincisional + 0.25 mg/kg/h for 48 h), Group Kep (epidural racemic ketamine 0.5 mg/kg preincisional + 0.25 mg/kg/h for 48 h), or Group S (saline). Postoperative analgesia was ensured by TEA with ropivacaine and fentanyl. Visual analog scale (VAS), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Catastrophizing Scale and Quantitative Sensory Testing (QST), measuring both the peri-incisional and distant hyperalgesia area, were conducted preoperatively and postoperatively until 6 months. Plasma ketamine levels and stability of the analgesic solutions were analyzed.

Results

A total of 104 patients were included. PPP incidence was 20% at 6 months. VAS scores on coughing were significantly lower in Kiv and Kep than in S at 24 h and 72 h, but there were no differences afterwards. There were no significant differences in VAS at rest, NPSI and Catastrophizing Scale, or in the area of mechanical allodynia at any time. Adverse effects were mild. Plasma ketamine levels did not differ significantly between groups. Analgesic solutions were stable.

Conclusions

Adding epidural or intravenous racemic ketamine to TEA after thoracotomy did not lead to any reduction in PPP or allodynia. Epidural administration produced similar plasma ketamine levels to the intravenous route.

Keywords

Persistent postsurgical pain, Thoracotomy, Thoracic epidural analgesia, Racemic ketamine, Plasma ketamine levels, Quantitative Sensory Testing, Hyperalgesia,

INTRODUCTION

The incidence of persistent postsurgical pain (PPP) after thoracotomy has been reported to be 50-80%^{1,2}. Although PPP may be a consequence of ongoing inflammation it is most commonly due to nerve damage during surgery, thus suggesting a neuropathic origin^{3,4}. Several mechanisms are involved in PPP after thoracotomy^{3,5}. Central sensitization after nerve damage is thought to be the cause of “secondary hyperalgesia”, a hypersensitivity to mechanical stimuli around the wound. Secondary hyperalgesia increases the level of pain perceived in the early postoperative period and has also been correlated with an enhanced risk of developing PPP in some types of surgery⁶. Effective postoperative pain treatment is considered essential to reduce PPP incidence⁷⁻⁹. Thoracic epidural analgesia (TEA), with a combination of local anesthetic plus an opioid, is considered the gold standard for post-thoracotomy analgesia^{10,11}. Sensitization of central pathways involves the activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors by excitatory amino acids at spinal level¹²⁻¹⁴. Ketamine, as a non-competitive NMDA receptor antagonist available for clinical use, might reduce PPP incidence. Administration of ketamine at spinal level, close to its putative site of action, has been hypothesized to be more effective at lower doses than when given by the intravenous route¹⁵. However, previous studies have reported controversial results regarding the efficacy of intravenous and epidural ketamine to relieve postoperative pain and to reduce the incidence of PPP¹⁶⁻²⁰. The differences between studies in terms of the type of surgery, timing and routes of administration (intravenous or epidural), dosing, combinations with other analgesics, and level of immediate postoperative pain control make it difficult to draw clear conclusions¹⁸⁻²⁰. Furthermore, the pharmacokinetic properties of ketamine may produce significant systemic levels by the epidural route in prolonged treatments, thereby making it difficult to interpret any observed differences between administration routes²¹.

This study aimed to evaluate whether perioperative administration of epidural and intravenous racemic ketamine was an effective addition to TEA in terms of reducing PPP after thoracotomy. The secondary endpoints were to assess the area of hyperalgesia, the plasma concentration of ketamine achieved by epidural and intravenous administration, and the stability of the solutions administered.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Approval to carry out the study was obtained from the Research Ethics Board of our institution, and the study was registered on ClinicalTrials.gov under the number NCT01243801.

Patients over 18 years of age and scheduled for pulmonary resection through posterolateral thoracotomy were considered for inclusion in this double-blind, randomized controlled study. Enrolment began in September 2008 and ended in January 2011. Inclusion was confirmed the day before surgery, after obtaining written consent.

The exclusion criteria were: patient refusal; previous chronic pain or chronic analgesic treatment; history of drug addiction or neurological/psychiatric disorder; contraindication to ketamine, ropivacaine, paracetamol or opiates; and contraindication to TEA and emergency surgery. Reoperation and the impossibility of performing epidural catheterization or extubation in the operating room were exclusion criteria after enrolment. Patients were classified as American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I, II, or III.

The day before surgery, patients included in the study were instructed about the visual analog scale (VAS; 0 to 10) and the patient-controlled analgesia (PCA) pump. The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)²², the Catastrophizing Scale²³ and quantitative sensory testing (QST: von Frey monofilaments, electronic von Frey, and electric toothbrush) were explained and applied as baseline measurements. Patients were instructed to report a “painful” sensation with QST when “a change in perceived stimulation was disturbing enough to wish to stop it”.

Anesthesia and surgical procedures

Surgery was scheduled in the morning. Sublingual diazepam 5-10 mg was administered the night before and repeated 1 h before induction of anesthesia. In the operating room a 20 gauge epidural catheter was inserted at the T 7-8 or T 8-9 vertebral interspace in the cephalad direction, leaving 3 cm in the epidural space. A test dose of 3 ml lidocaine 2% was used to exclude intrathecal or intravascular placement. Induction of anesthesia consisted of intravenous midazolam (0.05 mg/kg), fentanyl (2.5 µg/kg), propofol (2 mg/kg) and cisatracurium (0.2 mg/kg). A double-lumen endobronchial tube was inserted to perform differential one-lung ventilation. Monitoring included EKG, pulse oxymetry, invasive arterial pressure in the radial artery, central venous pressure through the subclavian vein ipsilateral to the thoracotomy, end-tidal carbon dioxide tension, urine output, and bispectral index (BIS). Anesthesia was maintained with

desflurane 4-6% in O₂/air 60% (in order to achieve a BIS between 40 and 50), remifentanyl (0.1-0.2 µg/kg/min), and cisatracurium (0.1 mg/kg/h). Hemodynamics were maintained in optimal conditions with restricted fluid therapy and/or an ephedrine bolus. One-lung ventilation in the lateral decubitus position was initiated before thoracotomy was performed. The same team of senior surgeons performed all procedures by means of a posterolateral approach in the fourth or fifth intercostal space without rib resection and with pericostal sutures. Conventional apical and basal drains (28F) were inserted before closure. Remifentanyl and desflurane were discontinued at the end of chest closure. Patients were extubated in the operating room when awake, following residual muscle block reversal with neostigmine. All patients received TEA as the standard postoperative analgesia in our center. Analgesia was started 15-20 min before skin closure with an 8 ml epidural bolus of 0.2% ropivacaine, followed by an epidural PCA electronic pump containing a volume of 500 mL with 0.15% ropivacaine and 2 µg/ml fentanyl that was maintained for 48 h. The PCA pump was programmed to administer 4-5 ml/h, two boluses of 4 ml, and a lockout interval of 20 min. TEA was supplemented with paracetamol 1 g/6 h i.v. Metamizol 2 g was administered if additional analgesia was requested, but other NSAIDs were specifically omitted. Saline or ketamine was added to the epidural solution or given by intravenous infusion with an elastomeric pump, according to the study group (see below: *Study design*).

After the first 48 h, following TEA withdrawal, analgesia was maintained with intravenous metamizol and paracetamol, along with methadone s.c. as rescue analgesia if necessary. All patients were admitted to the ICU for the first 24 h. Vital signs were checked every hour for the first 24 h and every 8 h afterwards.

Study design

This was a double-blind, randomized controlled study. Patients were randomized to one of three double-blinded groups using a computer-generated randomization procedure (GraphPad Statmate 1.0 software). In order to mask the groups, the apparent instrumentation of the three groups was the same: every patient received a 5 ml bolus, both epidural and intravenous (either racemic preservative-free ketamine or saline), 15 min before surgical incision, as well as a continuous epidural infusion by PCA electronic pump and a continuous i.v. infusion by elastomeric pump of 300 mL at a rate of 5 ml/h (Baxter^R) for 48 h postoperatively.

- **Group Kep** received an epidural bolus of 0.5 mg.Kg⁻¹ ketamine plus an i.v. bolus of saline before surgical incision, and then, postoperatively, 0.25 mg.Kg⁻¹.h⁻¹ ketamine in the epidural PCA pump

(equivalent to 3.6 mg/ml for a 60 kg patient) and a continuous infusion of saline in the i.v. elastomeric pump.

- **Group Kiv** received an i.v. bolus of 0.5 mg.Kg⁻¹ of ketamine plus an epidural bolus of saline before surgical incision, and then, postoperatively, 0.25 mg.Kg⁻¹.h⁻¹ ketamine in the i.v. elastomeric pump and saline in the epidural pump.

- **Group S** received a preincisional i.v. and epidural bolus of saline and a postoperative epidural and i.v. continuous infusion of saline.

All study solutions were prepared by a trained nurse who was not involved in patient care. All patients and personnel involved in patient management and data collection were unaware of the group to which the patient had been allocated.

Outcome assessment

Subjective scales

The VAS was completed at rest 2 h, 4 h, 24 h, 72 h, 7 days, 3 months, and 6 months after surgery; it was also completed at coughing at the same times, excepting for 2 h after surgery.

Patients also responded to the NPSI, a measure consisting of 10 descriptors that allow the identification and quantification of neuropathic symptoms reflecting spontaneous or paroxysmal pain and evoked pain, which is considered positive for scores higher than zero²². The NPSI was administered the day before surgery and 7 days, 3 months, and 6 months after surgery.

The Catastrophizing Scale²³, which measures distress reactions to pain stimulation, was completed the day before surgery and 7 days and 3 months after surgery.

*Quantitative sensory testing (QST)*²⁴

All tests were performed preoperatively and at 72 h, 7 days, 3 months, and 6 months after surgery by two trained investigators. All the mechanical measurements were carried out around the surgical incision and, as a control skin zone, at the middle third of the contralateral thigh.

- Von Frey monofilaments (VFM). The area of hyperalgesia for punctuate mechanical stimuli around the surgical incision was tested using a set of nylon monofilaments (*Bioseb*[®], France) of constant length and increasing diameter, in accordance with the method described by Stubhaug^{24,25}. Consecutive stimulation was applied with three monofilaments of 1.4 g, 6 g, and 10 g, initially far away from the surgical incision, where no pain sensation was experienced, and then moving toward the incision until the patient reported a distinct change in perception. The first point where a “painful” or “sharper” sensation

6

occurred was marked, and the distance to the incision was measured. If no change in sensation occurred, the stimulation stopped at 0.5 cm from the incision. The area of hyperalgesia was determined by calculating the area of an ellipse whose long axis was the incision length plus the distance of allodynia if any, and the short axis the distance of allodynia, in cm, above and below the incision (Figure 1). A computer program (standalone application, JAVA) was used for area calculation

- Electronic Von Frey^{26,27}. The pressure pain threshold (pinprick hyperalgesia) was subsequently tested using an electronic von Frey device (*Electronic Von Frey Anesthesiometer IITC*[®], USA) with a constant slope of increasing pressure up to the detection of the mechanical pain threshold. The threshold was defined as the lowest pressure that produced a pain sensation. Measurements were performed at 6 cm, 4 cm, and 2 cm from the surgical incision, and each value was averaged from three consecutive measurements and compared with the threshold the day before surgery.

- Brush-evoked allodynia was explored using an electrical toothbrush applied to the skin area, initially far away from the incision and then moving towards it²⁸. Stimulation was discontinued when a painful sensation appeared, and the allodynia area was calculated as described above for mechanical hyperalgesia.

- The anesthesia area was defined as when no sensation was felt after applying any of the QST. This area was then calculated as described above for mechanical hyperalgesia (see Figure 1).

Side effects

Side effects detected during the first postoperative week were recorded. Complications such as hypertension (20% above baseline values without other causes), sedation (not arousable to orders), diplopia, nightmares or hallucinations, and nausea/vomiting (PONV) were registered and considered as severe if they needed treatment or withdrawal of the analgesic regimen.

Plasma ketamine concentration

Plasma concentrations of ketamine were assessed in five patients from each group receiving ketamine (Kep and Kiv), the selection being made by an independent investigator. Central venous blood samples of 2 ml were withdrawn just before ketamine administration (T0), 2 h after the ketamine bolus (T1), 2 h after the beginning of ketamine infusion (T2), and then 24 h (T3) and 48 h later (T4). Samples were collected in heparinized tubes and plasma was separated by centrifugation (4000 rpm for 20 min) at room temperature, before being stored at -18 °C until drug assay. The quantitative assay of plasma concentrations was performed (Department of Anesthesia and Pain Management, Royal Melbourne

Hospital, Australia)²⁹ by HPLC on a 15 cm x 3.9 mm Waters Novapak C₁₈ column and a mobile phase of 30:70 acetonitrile:50 mM K₂HPO₄ at 1.5 ml.min⁻¹, with detection by UV absorbance at 205 nm. Plasma (1000 µl) was mixed with 100 µl 15 mg.l⁻¹ mepivacaine (internal standard) and 100 µl 3 M KOH, and then extracted into 3 ml 2:98 isopentanol:pentane. The pentane phase was transferred to a second tube and evaporated to dryness under N₂ at room temperature. The residue was reconstituted in 350 µl of 50:50 acetonitrile:water and 100 µl was injected onto the column. Quantitation was by peak area ratio with a quantitation limit of 10 ng.ml⁻¹, and the method was linear from 10 to 50000 ng.ml⁻¹ with a coefficient of variation of 4.9% at 200 ng.ml⁻¹. The plasma concentration of ketamine was compared between continuous epidural and intravenous administration.

In vitro compatibility of the drug mixtures

A parallel in vitro study was carried out by our center's pharmacy. The drug solutions used (ketamine in the elastomeric pump and ketamine with ropivacaine and fentanyl in the PCA bag) were analyzed for physical compatibility by means of nephelometry, and for chemical stability by pH. Drug concentration stability was not determined. Determinations were made immediately after sterile laminar flux preparation, and then 24 h, 48 h, and 7 days post-preparation. Six solutions of each preparation were analyzed, half of them exposed to light and half protected from it.

Sample size calculation and statistical analysis

Based on previous studies that had shown the incidence of chronic pain at 3 months after thoracotomy to be about 60%, it was assumed that a reduction of 25% in this incidence would be clinically significant. For 80% power with a 2-sided significance level of 0.05, the sample size needed was calculated to be 28 patients for each group.

Results are reported as means and standard deviation (SD) or median and 25th and 75th percentiles for continuous variables, and as absolute frequencies and percentages (%) for categorical variables. Baseline continuous variables were analyzed by means of the Kruskal Wallis test, and in the event of statistical significance the Mann-Whitney U test was then performed for pairwise comparisons. Fisher's exact test was used for qualitative variables. For longitudinal analyses of VAS, as well as for the evaluations of hyperalgesia or anesthesia areas and the time by treatment groups, we applied generalized estimating equations (GEE) models, using an AR(1) matrix to account for within-subject correlations. These longitudinal models use an appropriate distribution for the dependent variable; here we assumed a normal

distribution for continuous variables and a binomial distribution for categorical ones. All analyses were performed using SPSS version 20 and we considered a Type I error = 0.05.

RESULTS

During the inclusion period 167 patients underwent thoracotomy. Of these, 42 were not enrolled due either to their presenting exclusion criteria, refusal to participate, or being enrolled in another study at the same time. A further 21 patients were withdrawn after randomization for one of the following reasons: failure in epidural catheter placement, remaining intubated after surgery, reoperation, being lost to follow-up, or postoperative death (two patients). This meant that a total of 104 patients were analyzed: 36 in Group Kep, 33 in Group Kiv, and 35 in Group S. The flow of patients is shown in Figure 2.

The demographic profile of the three groups was similar (Table 1), with males accounting for around 70% of the patients.

Table 2A shows the course of VAS at rest and at cough over time. VAS scores at cough were significantly lower in both treatment groups (Kiv and Kep) at 24 h and 72 h, as compared with Group S ($p < 0.05$). The VAS score at rest only showed a significant difference at 2 h in Group Kiv compared with Group S ($p < 0.05$), although a non-statistically significant reduction was observed at 24 h and 72 h in Kiv and Kep compared with Group S. There were no differences between the groups afterwards, at 3 months and 6 months.

The global trend showed a greater difference in relation to the scores for Group S (0.85, 95% CI (0.32 - 1.38), $p = 0.002$, and 0.81, 95% CI (0.3 - 1.33), $p = 0.002$ with respect to Kiv and Kep, respectively). There were no significant differences between Kiv and Kep over time (-0.03, 95% CI (-0.55 - 0.48), $p = 0.903$).

The highest VAS values were found at 72 h, at which point the “at rest/at cough” scores were 3.26/4.43, 2.55/3.33, and 2.81/3.31 for groups S, Kiv, and Kep, respectively. The incidence of $VAS \geq 1$ at 3 months and 6 months, representing the incidence of PPP, is shown in Table 2B. The highest percentage of patients with $VAS \geq 1$ was observed in Group S (31.4% at 6 months), but there were no significant differences between the other groups.

The maximum score recorded on the NPSI was 30 (range 0-100). The proportion of patients with a NPSI score > 0 at 72 h post-surgery was 85%, 72%, and 86% for groups S, Kiv, and Kep, respectively; at 7 days the corresponding values were 71%, 73%, and 83%; at 3 months they were 65%, 46%, and 53%; and at 6 months the figures were 34%, 24%, and 20%. There were no significant differences over time between

the groups. The number of patients who scored >0 on the Catastrophizing Scale did not differ between the three groups at any of the time points. The percentages for groups S, Kiv, and Kep, respectively, were as follows: day before surgery: 91%, 88%, and 86%; at 7 days: 86%, 85%, and 83%; and at 3 months: 83%, 85%, and 83%.

No patient presented mechanical or brush-evoked allodynia the day before surgery in either the thigh or the surgical area. Pain pressure thresholds, as measured with the electronic von Frey device before surgery, did not differ between groups in either the thigh or the surgical area. None of the QST in the thigh showed significant changes compared to preoperative exploration.

After surgery fewer than 9.1% of patients presented mechanical allodynia around the incision, there being no significant differences between the groups across the study period (Table 3). No patient showed allodynia with the 1.4 g VFM. There were no significant differences between the groups at any time as regards the area of allodynia with the thicker VFM.

Brush-evoked allodynia was detected in a few cases, but without significant differences (Group S: 2 patients at 72 h; Group Kiv: 1 patient at 7 days; Group Kep: 1 patient at 72 h, 2 patients at 7 days, and 1 patient at 3 months).

Post-surgical electronic von Frey thresholds around the incision are shown in Figure 3. No statistically significant differences were found between preoperative and postoperative thresholds at any time, neither within nor between the three groups. Thresholds in the Kiv and Kep groups at 72 h, 7 days, 3 months, and 6 months tended to be higher than in Group S, although the difference did not reach statistical significance.

The number of patients presenting an area of anesthesia around the wound was significantly higher at 3 months and 6 months than at 72 h and 7 days. The proportion of patients with an anesthesia area was significantly greater in Group S than in Group Kep ($p=0.023$), although there was no significant difference between the groups in terms of the size of the area (Table 4).

Regarding side effects (Table 5), each group had one case of sedation and two cases of PONV, the latter being treated with ondansetron 4 mg i.v. There were no adverse hemodynamic effects in any patient. Adverse cognitive effects such as nightmares or psychotomimetic effects were experienced by 9, 4, and 2 patients in the Kep, Kiv, and S groups, respectively, although these differences were not statistically significant. Neither were there are differences in relation to diplopia, which occurred in 6, 2, and 1 patient

in the Kep, Kiv, and S groups, respectively. No patient required any treatment or discontinuation of treatment because of an adverse effect.

The number of self-administered epidural boluses was 6 in Group Kiv and 5 in Group Kep. Since epidural PCA contained 3.6 mg/ml of ketamine, Group Kiv received 70 mg more ketamine in 48 h.

Figure 4 shows plasma ketamine concentration curves over time for intravenous and epidural administration. It can be seen that there was an increase in ketamine concentration over time, and this was more pronounced for epidural ketamine from T₂ to T₃. Mean plasma ketamine levels did not differ significantly between intravenous and epidural administration. However, epidural administration was associated with lower levels at T₁ and T₂ and higher levels at T₃ and T₄.

No physical alteration or changes in pH with or without light exposure were detected.

DISCUSSION

The aim of this study was to assess and compare the efficacy of equivalent doses of intravenous and epidural ketamine, administered during the perioperative period for 48 h, as a way of reducing persistent postoperative pain (PPP) after thoracotomy in patients receiving thoracic epidural analgesia (TEA). The results showed a reduction in acute postoperative pain upon movement in patients treated with ketamine, but there were no differences in PPP or hyperalgesia in the first six months after surgery. Other important findings were that epidural ketamine was no better than intravenous ketamine at providing pain relief, and the plasma levels achieved by the two routes were similar. The incidence of PPP in our study, considered as VAS ≥ 1 , was 20% at six months, lower than reported rates previous to the design of our study^{1,2,30}.

Persistent postoperative pain after thoracotomy seems to be a consequence of direct surgical damage to the intercostal nerves, which produces severe postoperative pain capable of triggering central sensitization processes and subsequent spinal events³¹. N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAr) play an important role in the development of the central sensitization that is associated with neuropathic symptoms such as hyperalgesia^{3,32}. In addition to the intercostal nerve damage, inflammation in the surgical area contributes to the intense noxious stimulus and its role in PPP must also be considered^{32,33}. Ketamine is one of the few NMDAr antagonists available in clinical practice and it has attracted considerable interest in relation to preventing PPP^{33,34}.

The reported incidence of PPP after thoracotomy ranges widely, but on average it is between 40% and 60%. However, more recent studies using multimodal postoperative TEA with tight postoperative pain control have reported a much lower PPP incidence, not only after thoracotomy but also after lower limb amputation, a procedure that is also associated with a high rate of PPP^{19,20,35,36}. The criterion used in the present study, namely VAS ≥ 1 for PPP at 3 months and 6 months after surgery, is highly discriminative and can even detect patients with low levels of PPP³⁵. The low incidence of PPP in our patients with low early postoperative VAS scores is in agreement with recent studies^{19,35}. Severe pain in the early postoperative period is a factor consistently correlated with PPP^{3,5,7}. In our study, however, it was well controlled, with maximum VAS scores of below 4, both at rest and at coughing. Our results support the growing evidence that one of the most effective means of reducing PPP after thoracotomy is to modulate noxious inputs to the central nervous system with effective TEA or other regionally-effective analgesic techniques^{10,37}. The question that remains is whether adjunctive therapy with ketamine could produce an even greater reduction in PPP, due to its action on neuropathic changes through the anti-NMDAR mechanism. If neuropathic changes occur mostly in the spinal cord¹²⁻¹⁴, ketamine may be more effectively administered by the epidural as opposed to the intravenous route, reaching higher concentrations in its putative site of action¹⁵.

Acute postoperative pain control was good both at rest and at movement in all three groups of patients studied here, although dynamic pain was better controlled in the groups receiving ketamine. However, this difference was not maintained at 1 week or at 3 months and 6 months after surgery, suggesting a lack of influence of ketamine on PPP. Nevertheless, the better control of dynamic pain does enable quicker rehabilitation and respiratory physiotherapy, which is essential after thoracotomy, and this in itself constitutes a benefit of the addition of ketamine to the analgesic regimen⁷.

Hyperalgesia around the surgical wound, appearing some hours after surgery (secondary hyperalgesia), is considered an expression of the development of central sensitization and its extension and magnitude have been correlated with PPP^{38,39}. The area of hyperalgesia would reflect changes in central sensitization and, therefore, the propensity to develop neuropathic PPP¹¹. Secondary hyperalgesia is not detected by subjective pain scales but, rather, by specific quantitative sensory tests (QST) to different stimuli^{24,40}. By combining the use of subjective scales (such as VAS and NPSI) with QST we were able to assess subjective pain and neuropathic symptoms, as well as changes in the quality of sensations. This would seem to be a better way of evaluating the effectiveness of a treatment for preventing PPP.

Protocols of QST assessment have been developed for neuropathic chronic pain⁴¹, although their application in postoperative patients has yet to be established. Nevertheless, elective surgical patients provide the exclusive advantage of allowing QST to be conducted under baseline conditions, thereby making it feasible to detect changes in the quality of sensations after surgery. In line with previous studies in surgical patients¹¹ we used von Frey filaments to test for mechanical allodynia, and also employed an electronic von Frey device to measure pressure pain thresholds and a vibratory brush to assess dynamic allodynia. The results of these QST cannot be compared or correlated with the results from chronic pain studies, but they do allow us to detect changes in the quality of sensations reported by the same patient in the same area, before and after surgery. Any changes would indicate that neuropathic alterations have occurred. In addition, the application of QST to the thigh (an area distant from the surgical wound) may reveal whether or not there is a supraspinal contribution to sensitization in relation to sensitivity changes, although in the present study the effect of systemic levels of absorbed epidural fentanyl cannot be ruled out. Many chronic pain conditions, such as persistent postsurgical pain, show widespread mechanical pain hypersensitivity probably due to central nervous system sensitization⁴². Alterations in the pain modulatory mechanisms could be responsible of the sensitivity changes at distant sites of the tissue injury, as it has been shown in previous studies⁴³. However, we do not really know whether these possible alterations may be reflected in the QST tested in our study. The contralateral thorax was not chosen as a distant area for QST changes since contralateral neuropathic changes have been demonstrated by our group in an experimental model of nerve surgical damage⁴⁴.

To the best of our knowledge this is the first paper to report the use of this particular combination of tests before and after surgery, as well as the inclusion of a distant area. The three QST used in this study explore different sensitivities and they may be altered in different ways depending on the type of nerve trauma lesion⁴⁵. For instance, pain thresholds to mechanical stimuli have been linked to early but not usually to late pain⁴⁶, while brush-evoked allodynia after lower limb amputation, but not other QST, has been correlated with late pain perception changes⁴⁷. The meaning of postoperative changes in the quality of sensation constitutes a very important field of research in relation to PPP prevention.

In our study only a few patients showed mechanical allodynia, brush-evoked allodynia, or decreases in pressure pain thresholds around the incision during the six-month study period. Furthermore, the area of allodynia in these patients was similar in the three groups. Consequently we conclude, firstly, that ketamine does not appear to influence hyperalgesia, which was already very low in patients under tight

pain control with TEA, and secondly, that low hyperalgesia was related with both the low incidence of PPP and the low intensity of acute postoperative pain. The low incidence of PPP, the low level of early postoperative pain, and the modest allodynia and hyperalgesia would seem to be concordant, and they did not change when ketamine (either intravenous or epidural) was added to TEA with ropivacaine and fentanyl for 48 h.

Having found it difficult to derive clear guidelines from published studies due to differences or drawbacks in method and design, we sought to optimize our study design so as to ensure data reliability^{48,49}. Thus, we included patients undergoing thoracotomy (one of the surgical interventions with the highest reported incidence of PPP) in conjunction with the most effective postoperative analgesic technique, namely TEA with local anesthetics and opiates. Other key features of the study design were as follows: other NSAIDs but metamizol were not administered to minimize the antiinflammatory and therefore possible antihyperalgesic effects; intraoperative doses of opiates were limited so as to avoid postoperative hyperalgesia; ketamine doses were the highest possible without the risk of side effects; ketamine was administered before the surgical stimulus; pain was evaluated at rest and at coughing by subjective scales, although changes in neurosensitivity were also compared preoperatively and postoperatively and at a distance from the surgical area; and, finally, use of the Catastrophizing Scale and the NPSI allowed us to assess the neuropsychological sphere.

Dosing and administration routes of ketamine as an antihyperalgesic drug in surgical patients show great variability across published studies^{36,50,51}. Epidural administration has been hypothesized to achieve higher ketamine concentrations at spinal level, where sensitization occurs with inconsistent results^{52,53}. In our study, epidural ketamine was not more effective than the same intravenous dose. Moreover, plasma levels were similar for both routes, which means that systemic actions of epidural ketamine, as happens with other liposoluble drugs, cannot be ruled out. Although our group found no electron microscopic histological alterations in the meninges or spinal cord of dogs treated with epidural ketamine in a regimen equivalent to that used in the present study, and despite the fact that systematic reviews have found no evidence of neurotoxicity in clinical regimens used in acute pain treatment, there is still considerable concern about the potential neurotoxicity of ketamine⁵⁴⁻⁵⁸. According to our results, epidural administration of ketamine does not have clinical advantages; therefore it could be avoided so the concern about its spinal toxicity might be ignored.

The doses of ketamine used in our study are within the highest range published. Ketamine doses are usually limited by a fear of side effects, and although attempts have been made to determine the minimal effective dose no agreement has yet been reached. "Low dose" regimens are recommended but not clearly defined, and there is no consensus regarding the best perioperative doses for each surgery, patient, or drug combination. Lack of efficacy has often been attributed to doses that are too low^{59,60}. Schmid et al. set the low-dose limit at 1 mg/kg/h in bolus and 1.2 mg/kg/h in continuous infusion⁶¹. Analgesic efficacy of continuous ketamine combined with opiates has been observed with plasma concentrations as low as 30-120 ng/ml in volunteers and about 100 ng/ml in patients^{62,63}. Some authors have recommended a minimal plasma concentration of ketamine of 60 ng/ml for decreasing morphine consumption or postoperative hyperalgesia with alfentanil^{64,65}. Suzuki et al.⁶⁶ observed no decrease in VAS scores when adding epidural ketamine to local anesthetics and plasma ketamine levels were below 50 ng/ml, but levels higher than 200 ng/ml were associated with unacceptable adverse effects⁶⁷. Despite the high ketamine doses used in the present study, plasma ketamine levels remained between 20 ng/ml and 70 ng/ml during the first few hours, and between 70 ng/ml and 135 ng/ml at 24 h and 48 h. Therefore, we can state that with plasma ketamine levels within the recommended range there were no demonstrable benefits as regards PPP incidence. A further point to note is that epidural administration was associated with higher plasma ketamine levels at the end of the study period, although the difference was not statistically significant. According to Xie et al.⁶⁸ the high liposolubility of ketamine allows slow release from the lipid components of the spinal cord, with a higher plasma concentration being reached over time. Here we found no significant differences between the intravenous and epidural routes, although there was a tendency toward lower VAS and allodynia, as well as more side effects, in the epidural ketamine group. This could be related to the differences in plasma levels, the retaining of ketamine in the spinal cord, or the limited increment in ketamine doses that were self-administered by epidural bolus (an average of 35 mg/day).

A duration of 48 h for TEA and ketamine administration has traditionally been recommended^{36,67}. However, it has recently been suggested that this is too short a period to achieve effective prevention of central sensitization, since the inflammatory response to surgery is considered to reach its peak at 48 h, and probably lasts throughout the first week^{69,70}. In our clinical experience, TEA with opiates is associated with urinary retention and the need to maintain bladder catheterization for longer than 48 h, and this leads us to limit the duration of treatment⁷¹.

Typical side effects of ketamine, such as cognitive alterations and diplopia, were more frequent in the groups receiving ketamine, especially by the epidural route. The intensity of adverse effects was mild, especially considering the high doses of ketamine used. Furthermore, their presence did not modify the treatment and, with the exception of PONV, no supplementary treatment was required. Although the groups did not differ significantly in this regard we nevertheless consider the observed differences to be clinically relevant, and they would perhaps have reached statistical significance if the sample had been larger. Patients received two doses of diazepam preoperatively and 1 mg of midazolam in the operating room, and this could have influenced the rate of psychomimetic effects. However, this applies equally to all three groups.

The most important limitation of our study is the small sample size. When the study was designed and carried out, the incidence of PPP reported in the literature was 50%, and our sample size calculation was therefore based on a post-treatment reduction of 25% in overall incidence. However, in line with recent studies^{19,35,36} the incidence of PPP in our sample was much lower. This limitation needs to be taken into account when interpreting our results.

Although the physical compatibility and pH of the solutions used did not change across the study period, changes in drug concentration over time cannot be ruled out because we did not specifically analyze this aspect. More research on analgesic mixtures is therefore required in order to confirm that we are studying and administering what we believe we are.

In conclusion, the addition of equivalent doses of epidural or intravenous racemic ketamine to effective epidural postoperative analgesia after thoracotomy for 48 h was not effective in reducing postoperative chronic pain or allodynia, which was much lower than previously reported, possibly due to effective epidural analgesia. However, both intravenous and epidural ketamine did produce an equivalent reduction in acute pain at cough at 24 h and 72 h, an effect with potential benefits for patient rehabilitation. The epidural route showed no advantages over intravenous administration of ketamine, with similar plasma levels being reached. The stability of the analgesic infusions was good. With an effective TEA the incidence of PPP is lower than reported and this must be taken into account when designing future studies.

REFERENCES

1. Grosen K, Laue Petersen G, Pfeiffer-Jensen M et al. Persistent post-surgical pain following anterior thoracotomy for lung cancer: a cross-sectional study of prevalence, characteristics and interference with functioning. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43:95-103.
2. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D et al. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:800-805.
3. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H: Chronic post-thoracotomy pain: A critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:170-180.
4. Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP et al. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:298–301.
5. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S et al. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104:594-600.
6. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:813-820.
7. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12:50–55.
8. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010; 112:957-969.
9. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May 13; 367:1618-1625.
10. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E et al. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anestesiol* 2009;75:393-400
11. Swanevelder J. Pain relief after thoracotomy: is epidural analgesia the optimal technique? *Br J Anaesth* 2007; 98: 159-162.
12. Gao X, Kim HK, Chung JM et al. Enhancement of NMDA receptor phosphorylation of the spinal dorsal horn and nucleus gracilis neurons in neuropathic rats. *Pain* 2005; 116:62–72.
13. Mao J, Price DD, Hayes RL et al. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1993; 605:164–168.

14. Suzuki R, Matthews EA, Dickenson AH. Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 2001; 91:101–109.
15. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113:61-70.
16. Ho-Geol R, Schmid RL, Sandler AN et al. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-125.
17. Sandler AN. Post-thoracotomy analgesia and perioperative outcome. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65:267-274.
18. Chul-Joong L, Young-Tae K, Jae-Hyon B. Preemptive Low-dose Epidural Ketamine for Preventing Chronic Postthoracotomy Pain: A Prospective, Double-blinded, Randomized, Clinical Trial. *Clin J Pain* 2011; 27:304–308.
19. Mendola C, Cammarota G, Netto R et al. S+ -ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:757-766.
20. Sethi M, Sethi N, Jain P. Role of epidural ketamine for postoperative analgesia after upper abdominal surgery. *Indian J Anaesth* 2011; 55:141-145.
21. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012; 8:177-192.
22. Bouhassiraa D, Attala N, Fermanianc J et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108:248-257.
23. Sullivan MJL, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995; 7:432–524.
24. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ et al. Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003; 98:1214–1222.
25. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1124–1132.

26. KuKanich B, Lascelles BD, Papich MG. Assessment of a von Frey device for evaluation of the antinociceptive effects of morphine and its application in pharmacodynamic modeling of morphine in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66:1616-1622.
27. Tena B, Escobar B, Arguis MJ et al. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain*. 2012; 28:318-323.
28. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen A et al. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the Treatment of Neuropathic Pain After Amputation or Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Cross Over Study. *Anesth Analg* 2000; 91:960–966.
29. Tucker AP, Kim YI, Nadeson R et al. Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain. *BMC Anesthesiology* 2005; 5:2
30. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B et al. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain* 2011; 27:677-681.
31. Wildgaard K, Ringsted TK, Aasvang EK et al. Neurophysiological characterization of persistent postthoracotomy pain. *Clin J Pain*. 2012; 28:136-142.
32. Gottrup H, Bach FW, Juhl G et al. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology* 2006; 104:527–536.
33. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R et al. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29:873-879.
34. Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM et al. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2004; 99:1453-1460.
35. Ho-Geol R, Chul-Joong L, Young-Tae K et al. Preemptive Low-dose Epidural Ketamine for Preventing Chronic Postthoracotomy Pain: A Prospective, Double-blinded, Randomized, Clinical Trial. *Clin J Pain* 2011; 27:304–308.
36. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM et al. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* 2008; 135:108-118.
37. Soto RG, Fu ES. Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1349-1357.
38. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-1769.

39. Murray CW, Cowan A, Larson AA. Neurokinin and NMDA antagonists (but not a kainic acid antagonist) are antinociceptive in the mouse formalin model. *Pain*. 1991; 44:179-185.
40. Backonja MM, Walk D, Edwards RR et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain*. 2009; 25:641-647.
41. Rolke R, Baron R, Maier C et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231-243.
42. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23: 611-615.
43. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-de-las-Peñas C et al. Widespread mechanical pain hypersensitivity as a sign of central sensitization after breast cancer surgery: comparison between mastectomy and lumpectomy. *Pain Med*. 2011;12: 72-78.
44. Arguis MJ, Perez J, Martínez G et al. Contralateral neuropathic pain following a surgical model of unilateral nerve injury in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33:211-216.
45. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:425-430.
46. Brandsborg B, Dueholm M, Kehlet H et al. Mechanosensitivity before and after hysterectomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain. *Br J Anaesth* 2011;107:940-947.
47. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain*. 2000;4:327-334.
48. Laskowski K, Stirling A, McKay W et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2011; 58:911-923.
49. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010; 104:401-406.
50. Gottschalk A, Freitag M, Steinacker E et al. Pre-incisional epidural ropivacaine, sufentanil, clonidine, and (S)-ketamine does not provide pre-emptive analgesia in patients undergoing major pancreatic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100:36-41.
51. Ryu HG, Lee CJ, Kim YT et al. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clin J Pain* 2011; 27:304-308.

52. Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H et al. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth* 2004; 93:356-361.
53. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:85-98.
54. Acosta A, Gomar C, Bombí JA et al. Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:438-444.
55. De Lima J, Beggs S, Howard R. Neural toxicity of ketamine and other NMDA antagonists. *Pain* 2000; 88:311-312.
56. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C et al. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg*. 1994; 79:105-111.
57. Vranken JH, Troost D, de Haan P et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology*. 2006; 105:813-818.
58. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK et al. Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*. 2001; 93:1321-1326.
59. Mion G, Tourtier JP, Rousseau JM. Ketamine in PCA: what is the effective dose? *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:1040-1141.
60. Zakine J, Samarcq D, Lorne E et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008; 106:1856-1861.
61. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-125.
62. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
63. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL et al. Postoperative analgesia with i.v. patientcontrolled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83:393-396.

64. Wallace MS, Ridgeway B, Leung A et al. Concentration-effect relationships for intravenous alfentanil and ketamine infusions in human volunteers: effects on acute thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:70-80.
65. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B et al. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain* 2001; 91:177-187.
66. Suzuki M, Kinoshita T, Kikutani T et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101:777-784.
67. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:618-622.
68. Xie H, Wang X, Liu G et al. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin J Pain* 2003; 19:317-322.
69. Craig SR, Leaver HA, Yap PL et al. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:455-463.
70. Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K et al. The effect of site and type of nerve injury on the expression of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion and on neuropathic pain behavior. *Neuroscience* 2006;137:961-970.
71. Guilfoyle MR, Mannion RJ, Mitchell P et al. Epidural fentanyl for postoperative analgesia after lumbar canal decompression: a randomized controlled trial. *Spine J.* 2012; 12:646-651.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the thoracic surgery and anesthesiology team of the Hospital Clinic Barcelona for their help with patient selection and data acquisition. We also thank the nurses involved in patient care for their dedication and collaboration in the study.

Table 1. Demographic data

Table 2. A- VAS pain scores at rest and cough during the time of observation. B- VAS over 1 at rest and cough during the time of observation.

Table 3. Mechanical allodynia area around surgical incision observed at 72h, 7 days, 3 and 6 months after surgery for VFM 6g and 10g

Table 4. Number of patients presenting area of anesthesia and size of this area at 72h, 7 days, 3 and 6 months after surgery

Table 5. Adverse effects in the first 7 days

Figure 1. Method used to assess the QST and anesthesia area.

Figure 2. Diagram showing the flow of patients enrolled in the study.

Figure 3. Pressure pain threshold measured by Electronic von Frey measurements around surgical incision.

Figure 4. Ketamine plasma concentration over time after epidural (ep) and intravenous (iv) administration. $T_1= 0h$; $T_2= 2h$ after initial bolus; $T_3= 2h$ after infusion; $T_4= 24h$ after infusion; $T_5= 48h$ after infusion.

DEMOGRAPHIC DATA		Treatment			p-value
		Group S	Group Kiv	Group Kep	
Age		66.5(9.9) 68[62; 74]	62.9(9.8) 63[56;69]	63.4(11.9) 62[56;72.5]	0.242
Sex	Female	11(31.4%)	8(24.2%)	10(27.8%)	0.793
	Male	24(68.6%)	25(75.8%)	26(72.2%)	
ASA	II	7(20%)	12(36.4%)	10(27.8%)	0.512
	III	28(80%)	21(63.6%)	26(72.2%)	

Numerical data are expressed as mean (SD) or median[P25;P75] and categorical data as number and % of patients

ACCEPTED

A

VAS		Time					
		2 hours	24 hours	72 hours	7 days	3 months	6 months
Group S	Rest	2.49 (1.79)	2.71 (1.67)	3.26 (2.23)	1.83 (1.79)	1 (1.65)	1.06 (1.11)
	Cough		3.57 (1.7)	4.43 (2.16)	3.14 (1.63)	1.38 (1.84)	1.22 (1.22)
Group Kiv	Rest	1.61 (1.6)* p= 0.03	1.94 (1.68)	2.55 (1.94)	1.82 (1.69)	0.66 (1.43)	1.2 (1.48)
	Cough		2.15 (1.77)* p= 0.0006	3.33 (1.76)* p= 0.0197	2.85 (1.44)	0.91 (1.69)	1.3 (1.64)
Group Kep	Rest	1.89 (1.75)	2.08 (1.5)	2.81 (1.65)	1.67 (1.49)	0.58 (1.44)	0.91 (1.14)
	Cough		2.33 (1.47)* p= 0.0009	3.31 (1.65)* p= 0.0127	2.78 (1.57)	0.91 (1.88)	1 (1.34)

Data are expressed as mean (SD). * Statistically significant compared to Group S

B

VAS \geq 1		3 m	6 m	
Group S	Rest	13 (37.1%)	11 (31.4%)	
	Cough	17 (48.6%)	11 (31.4%)	
Group Kiv	Rest	8 (24.2%)	5 (15.1%)	
	Cough	9 (27.3%)	5 (15.1%)	
Group Kep	Rest	7 (19.4%)	5 (13.9%)	
	Cough	9 (25%)	5 (13.9%)	p-value
p-value	Rest	0,242	0,570	S vs Kiv
		0,120	0,408	S vs Kep
		0,717	0,835	Kiv sv Kep
	Cough	0,061	0,570	S vs Kiv
		0,049	0,408	S vs Kep
		0,939	0,835	Kiv vs Kep

Data as number of patients (%)

VFM AREAS		S		Kiv		Kep		p-value VFM 6g	p-value VFM 10g
		VFM 6g	VFM 10g	VFM 6g	VFM 10g	VFM 6g	VFM 10g		
72 h	n	1 (2.9%)	6 (17.1%)	0 (0%)	2 (6.1%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	1	0.264
	area	490	248.46 (320.4)	NA	95.77 (51.2)	108,38	111.53 (64.4)		
7 d	n	0 (0%)	8 (22.9%)	0 (0%)	3 (9.1%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)	1	0.162
	area	NA	102.88 (123.7)	NA	86.16 (55.1)	108,38	91.63 (66.8)		
3 m	n	1 (2.9%)	3 (8.6%)	0 (0%)	3 (9.1%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	1	0.814
	area	75.39	121.34 (156.9)	NA	64.4 (87.2)	50,26	83.25 (24.4)		
6 m	n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (5.6%)	NA	0.533
	area	NA	NA	NA	78.53	NA	58.11 (11.1)		

Data are expressed as mean (SD) for description of areas (cm²) or frequency(%) for presence of areas . Only quantitative description for effective presence of area were performed. Fisher's Exact test for presence of areas.

ANESTHESIA AREA		S	Kiv	Kep
72 h	n	5 (14.3%)	2(6.1%)	1(2.8%)
	area	5.27(17.11)	4.29(21.96)	1.53(9.16)
7 days	n	7(20.0%)	4(12.1%)	1(2.8%)* p= 0.018
	area	6.79(17.86)	3.42(9.82)	1.22(7.33)
3 months	n	12(35.3%)	7(21.9%)	6(18.2%)
	area	10.99(20.84)	7.23(16.95)	12.16(32.83)
6 months	n	8(40.0%)	3(33.3%)	4(30.8%)
	area	10.11(19.19)	11.99(19.96)	18.94(36.47)

Numerical data are expressed as mean (SD) in cm² and categorical data as number of patients(%)

ADVERSE EFFECTS		Treatment			p-value
		Group S	Group Kiv	Group Kep	
Hemodynamic	No	35 (100%)	33 (100%)	36 (100%)	NA
	Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sedation	No	34 (97.1%)	32 (97%)	35 (97.2%)	1
	Yes	1 (2.9%)	1 (3%)	1 (2.8%)	
Cognitive	No	33 (94.3%)	29 (87.9%)	27 (75%)	0.070
	Yes	2 (5.7%)	4 (12.1%)	9 (25%)	
Visual	No	34 (97.1%)	31 (93.9%)	30 (83.3%)	0.128
	Yes	1 (2.9%)	2 (6.1%)	6 (16.7%)	
PONV	No	33 (94.3%)	31 (93.9%)	34 (94.4%)	0.734
	Yes	2 (5.7%)	2 (6.1%)	2 (5.6%)	

Data are expressed as number of patients (%)

ACCEPTED

File Edit Help

Elija la figura que desee:
Elipse

Introduzca la longitud de la incisión
12 cm

Introduzca el margen horizontal
2 cm

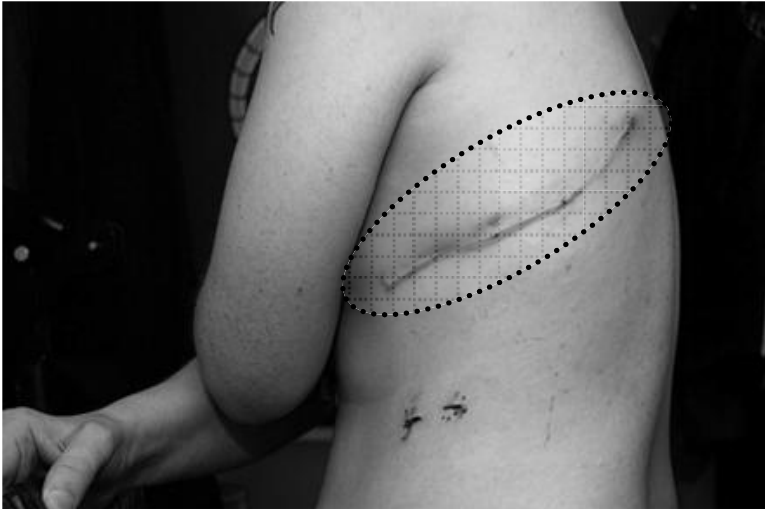
Introduzca el margen vertical
3 cm

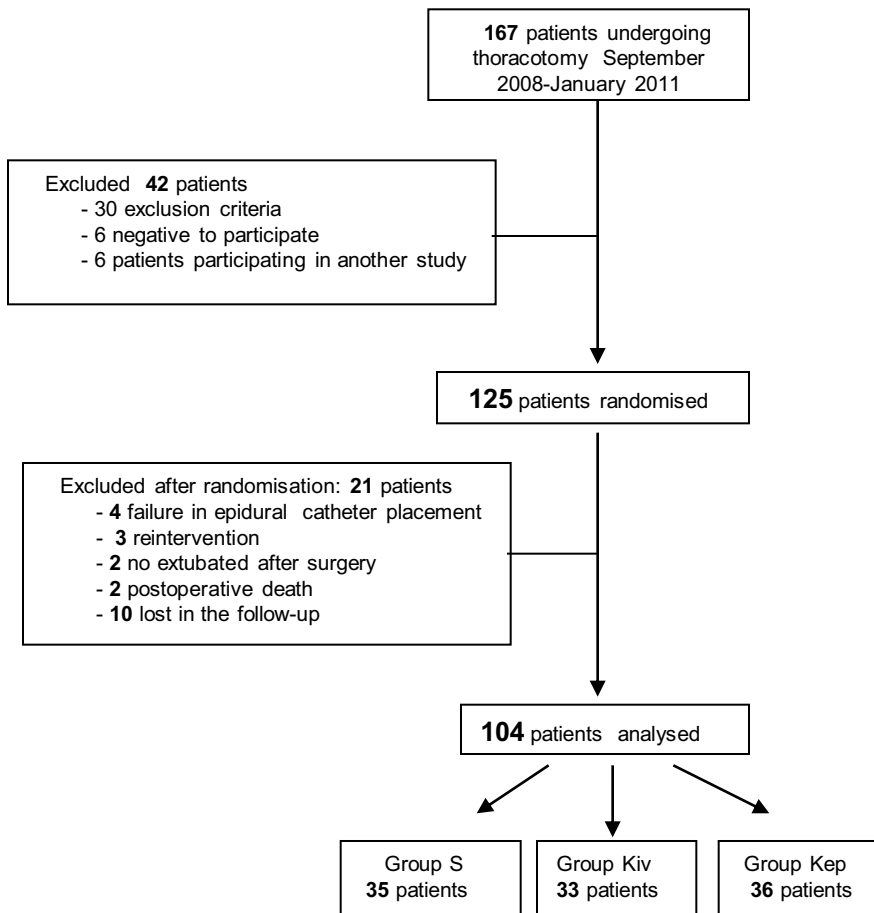
Dibujar

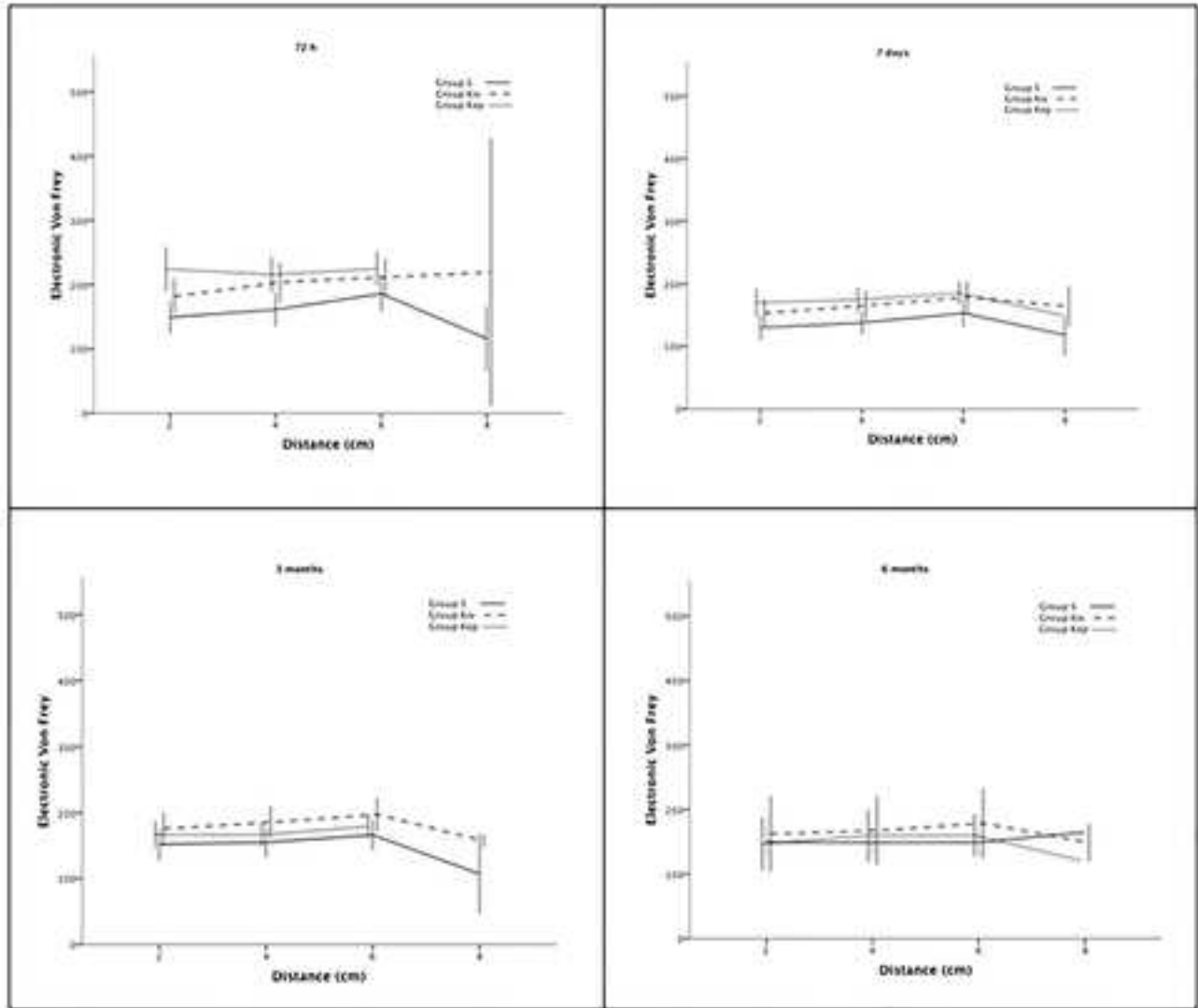
El área de la elipse es 75.39 cm²

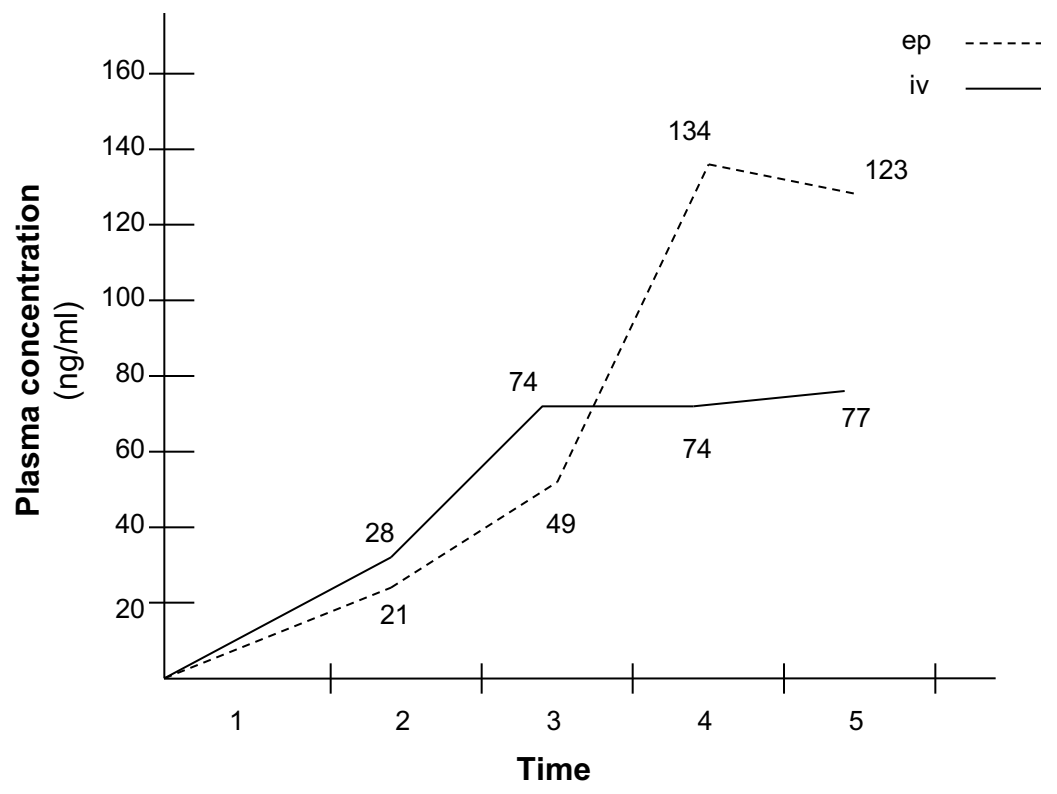
Limpiar

Imprimir









8.3 Contribuciones científicas sobre la misma línea de investigación

8.3.1 Proyectos de investigación:

- Investigador principal: "Evaluación y prevención de la cronificación del dolor postoracotomía" Premio Fin de Residencia *Emili Letang* 2008
- Investigador principal: "Analgesia epidural versus intravenosa en pancreatometomía. Evaluación y prevención de la cronificación del dolor postoperatorio"
- Investigador colaborador en el proyecto: "Persistencia de dolor y alteraciones sensitivas ipsi- y contralaterales tras mastectomías: Influencia de quimio/radioterapia y estado psicológico pre y postoperatorios"

8.3.2 Presentaciones en congresos:

- **B. Tena** C. Cantero, MJ Jimenez, G. Fita, J. Rios, C. Gomar. Epidural and intravenous ketamine for persistent postsurgical pain after thoracotomy. Euroanesthesia 2011.
- **B. Tena**, C. Cantero, C. Gomez, MJ Arguis, MJ Jiménez, G. Fita, C. Gomar. "Farmacocinética de la ketamina tras su administración intravenosa y epidural en perfusión continua". 17ª Reunión anual ESRA España 2011.
- **B. Tena**, B. Escobar, MJ Arguis, C. Cantero, C. Gomar. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. Euroanesthesia 2010. 12-15 Junio 2010
- Masgoret P, **Tena B**, Taurá P, Gomar C. Epidural versus intravenous multimodal analgesia in hepatic resection surgery. Euroanesthesia 2013.
- C. Monsalve, A. Bogdanovich, L. Izquierdo, J. Beltran, **B. Tena**, C. Busquets, S. Videla. Effectiveness of epidural analgesia for the acute postoperative pain in urological surgery. A prospective cohort study. ESRA 2012.
- C. Cantero, C. Gomez, P. Matute, **B. Tena**, I. Rovira, C. Gomar. Prevalence of postoperative chronic pain after cardiac surgery. Euroanesthesia 2011.
- C. Cantero, I.Gómez, **B.Tena**, P.Matute, G.Fita, I.Rovira y C.Gomar "Estudio comparativo, randomizado y enmascarado de la analgesia con pca i.v. de morfina con una infusión i.v. de una combinación multimodal" VII Congreso de la Sociedad Catalana de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Noviembre 2009.
- JC. Gómez, M. Polanco, **B. Tena**, C. Cantero, C. Gomar. "Protocolo de evaluación de alteraciones neurosensitivas y neuropáticas en pacientes postoperados" VII Congreso de la Sociedad Catalana de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Noviembre 2009.