



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**MÁSTER EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LA  
PRÁCTICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**“USO DE KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN EL  
PACIENTE PEDIÁTRICO QUEMADO”**

**AUTORA: KATHERINE EDITH VALLEJOS ALMANZA**

2019-2021

“USO DE KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN EL PACIENTE  
PEDIÁTRICO QUEMADO”

ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	3
<b>PALABRAS CLAVE:</b> .....	3
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
2.1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN PACIENTES QUEMADOS.....	4
2.2 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR EN PACIENTES QUEMADOS .....	6
2.2.1 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS.....	6
2.2.2 ORIGEN DEL DOLOR EN QUEMADURAS.....	7
2.2.3 CLASIFICACION DEL DOLOR SEGÚN GRADO .....	8
2.2.4 ETAPAS DE EVOLUCIÓN DEL DOLOR EN QUEMADOS .....	8
2.2.5 EXPERIENCIA DEL DOLOR POR EL PACIENTE .....	9
2.3 PROCEDIMIENTOS EN QUEMADOS .....	9
2.4 EVALUACIÓN DEL DOLOR .....	10
2.5 MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR POR QUEMADURAS .....	11
2.5.1 KETAMINA.....	12
<b>III. HIPOTESIS</b> .....	13
<b>IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	13
<b>V. METODOLOGÍA</b> .....	13
4.1 FUENTES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
4.2 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	14
4.3 ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE DATOS .....	14
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	15
5.1 BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA.....	15
5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	16
5.3 POSOLOGÍA, FORMA DE DOSIFICACIÓN Y EFICACIA DE LA KETAMINA.....	16
5.4 EFECTOS ADVERSOS .....	17
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	18
6.1 DOSIS ÓPTIMA DE KETAMINA .....	18
6.2 UTILIDAD PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	20
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	21

## **I. RESUMEN**

Uno de los mayores traumas que puede padecer el hombre son las quemaduras, por su gravedad y severo dolor.

El aumento en la intensidad del dolor se debe a que las quemaduras lesionan los receptores dérmicos y con esto se produce una amplificación nociceptiva, que altera la función de percepción, transmisión y modulación del estímulo doloroso. El manejo del dolor es primordial para evitar la aparición de dolor patológico que condicionará la manifestación de dolor crónico y con ello el deterioro en la calidad de vida.

El uso rutinario de opioides a grandes dosis conlleva a presentar efectos adversos de forma más frecuente, condicionando una reincorporación retardada y estancia hospitalaria prolongada, es por eso que en el afán de conseguir terapias que impliquen menores complicaciones se consideró a la Ketamina, debido a su capacidad de producir rápidos efectos sedantes, analgésicos y amnésicos junto con sus beneficiosas características secundarias (broncodilatación, mantenimiento de reflejos de la vía aérea y del tono del sistema nervioso simpático). Estudios recientes han sugerido también propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias previamente desconocidas. Debido a sus características únicas y a su versatilidad, la ketamina ha ganado popularidad en el manejo del dolor del paciente quemado.

**PALABRAS CLAVE:** Ketamina, analgesia, paciente quemado, pediatría.

## **II. INTRODUCCIÓN**

Las lesiones por quemaduras se encuentran dentro de las primeras 15 causas más frecuentes en las enfermedades a nivel global, siendo más frecuentes en países de bajos y de medianos ingresos. Se considera que las quemaduras no fatales son una de las mayores causas de morbilidad a nivel mundial. La incidencia de las quemaduras relacionadas con fuego ha sido reportada cercana a 1.1 por 100,000 habitantes a nivel mundial para el año 2004. La distribución indica que las tasas más altas se reportan en Asia suroriental y las más bajas en las Américas (1). De acuerdo con el centro nacional de estadística en salud de Norte América, 1.25 millones de lesiones ocurren por quemaduras al año (2). La incidencia de quemaduras en países de bajos y moderados ingresos es de 1.3 por 100,000 personas comparado con la incidencia 0.14 por 100,000 personas en países con altos ingresos, respectivamente. Con respecto a la incidencia de quemaduras severas que requieren cuidado médico es 20 veces mayor en el pacífico occidental (incluyendo China) que en las américas (3) (4). Respecto a las diferencias por sexo, la prevalencia de quemaduras es mayor en mujeres (0.09 per 100,000) que en hombres (0.06 per 100,000) (4). Cada año se registran en Perú aproximadamente unos 15,000 casos de niños que sufren quemaduras de diferentes grados y causas, siendo los líquidos calientes la principal causa. La mayoría de accidentes por quemaduras ocurren dentro del hogar poniendo en riesgo la vida de los niños, que muchas veces juegan en medio del peligro sin medir las consecuencias, dejándoles cicatrices tanto físicas como emocionales. El manejo analgésico del paciente quemado, sobre todo del tipo pediátrico, representa un reto, debido a los importantes cambios que sufre la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos a causa de la patología.

### **2.1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN PACIENTES QUEMADOS**

Cuando realizamos la atención de pacientes con quemaduras no fatales es importante identificar al paciente gran quemado, quien es el que presenta quemaduras con extensión mayor al 25% de su superficie corporal total (SCT). Este tipo de pacientes sufre de múltiples alteraciones fisiopatológicas que hacen que su evolución sea lenta y de difícil control de sus signos vitales, así como del dolor, por lo cual se hace necesario un manejo interdisciplinario e importante ampliar la evidencia en cuanto a las conductas médica en estos pacientes (5) (6).

Las quemaduras extensas se asocian con una liberación masiva de mediadores inflamatorios que producen una respuesta inflamatoria sistémica. (7) En las áreas quemadas se experimenta hiperalgesia primaria y en las áreas cercanas y circundantes se puede producir hiperalgesia secundaria haciendo que el sistema nervioso central envíe señales aferentes que producen dolor espontáneo (5). Si bien el manejo del dolor en este tipo de pacientes no ha sido estandarizado, se sugiere que la selección de la sedación está determinada para los estadios y fases de evolución del paciente (2)(8). Típicamente se ha denominado a esta respuesta inflamatoria como una respuesta hipercatabólica máxima al estrés. El manejo de estos pacientes requiere de analgesia multimodal no solo en el estado agudo para evitar la cronificación del dolor, sino también en el manejo óptimo de analgesia y sedación para garantizar adecuados procesos de curaciones y disminución de la respuesta al estrés por largos periodos de tiempo (6). Métodos farmacológicos analgésicos incluyendo el uso de opioides y analgésicos no opioides serán el pilar en el manejo del dolor.

La fisiopatología de las quemaduras es compleja, en la que están involucrados factores locales y sistémicos. Los factores locales comprenden la lesión de la piel y las estructuras subyacentes secundarias al efecto del mecanismo de lesión primario de la quemadura. El sistémico consiste en una compleja respuesta inflamatoria, disfunción endotelial y coagulopatía que repercute en la función multiorgánica. La respuesta sistémica que se presenta en el quemado es compleja. La fisiopatología de la respuesta sistémica en el quemado se puede resumir principalmente en los siguientes aspectos (9):

- a) **Respuesta inflamatoria e inmunodepresión:** En los enfermos con quemaduras extensas se desencadena una grave respuesta inflamatoria sistémica mediada por la activación de la inmunidad innata en la que intervienen múltiples mediadores. Éstos condicionan un estado proinflamatorio, en el que se tiene como órgano de choque al endotelio vascular, lo que favorece la activación de la coagulación, la hipoperfusión microcirculatoria y el síndrome de fuga capilar. Este evento se manifiesta como un estado protrombótico, en el cual el paciente tiene mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, mala distribución de líquidos en los diferentes espacios y compartimentos corporales y de manera paradójica, a pesar del estado de hiperinflamación, depresión inmunológica, tanto de la respuesta humoral como

celular, lo que favorece que el enfermo presente un mayor riesgo de infecciones, en especial cuando el porcentaje de quemadura es alto (10).

- b) **Disfunción renal:** Los pacientes quemados presentan una disminución del flujo renal y de la tasa de filtración glomerular, debido a una disminución del volumen sanguíneo y del gasto cardiaco. Se manifiesta fundamentalmente como oliguria (11).
- c) **Estado de choque:** El estado de choque condiciona un incremento en la resistencia vascular periférica y una grave hipoperfusión tisular que se manifiesta como enlentecimiento de la microcirculación, la hipoxia citopática y el metabolismo anaerobio, con la consecuente hiperlactatemia (12).
- d) **Alteraciones hidroelectrolíticas:** inicialmente hay aumento de la permeabilidad capilar con paso de líquido entre los compartimentos. El período inicial de resucitación (primeras 36 horas) se caracteriza por hipernatremia e hiperkalemia, del día 2 al 6 de quemadura predomina la hipernatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La hiperkalemia es causada por lisis celular y/o necrosis de los tejidos. La hipokalemia es más frecuente luego de las primeras 48 horas postquemadura y puede deberse a un aumento en las pérdidas (orina, heces o vómito). La hipomagnesemia aparece en el tercer día postquemadura y generalmente coexiste con hipocalcemia e hipokalemia. (13)

Como resultado, las quemaduras tienen la capacidad de alterar casi todos los sistemas corporales en proporción directa con su extensión. Algunas alteraciones son de corta duración, pero otras persisten hasta que se restablece completamente la cubierta cutánea. Estos cambios deberán ser tomados en cuenta al momento de escoger los medicamentos, por lo cual el plan de manejo del dolor deberá ser individualizado.

## **2.2 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR EN PACIENTES QUEMADOS**

### **2.2.1 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS**

Las señales nociceptivas iniciadas por la lesión tisular son transmitidas por nociceptores polimodales de fibra C y A a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Este intenso bombardeo aferente inducido por lesiones, activa una variedad de neurotransmisores y sustancias, incluidos los aminoácidos excitadores aspartato y glutamato, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, lo que da como resultado

respuestas exageradas de las neuronas del asta dorsal (generando sensibilización central o memoria de dolor). La sensibilización central es el resultado de la estimulación de neuronas en el asta dorsal profunda y ventral de la médula espinal, conocidas como neuronas de amplio rango dinámico. Cuando estas neuronas se estimulan continuamente, el bloqueo de magnesio del NMDA se elimina, lo que permite que el glutamato active el receptor de NMDA. (14) (15)

### 2.2.2 ORIGEN DEL DOLOR EN QUEMADURAS

Según la profundidad de la quemadura, las lesiones pueden dividirse en superficial, superficial parcial, profundo parcial y espesor total (con posible destrucción masiva de músculo y hueso) (16). En teoría, la quemadura de espesor total debería ser indolora debido a la destrucción completa de todas las terminaciones nerviosas. Sin embargo, los pacientes con quemaduras graves pueden experimentar dolor principalmente como resultado de las siguientes cinco razones:

1. En las áreas de quemaduras de espesor total, las terminaciones nerviosas volverán a crecer hacia el área de granulación, lo que provocará dolor o una sensación alterada.
2. Es posible que no toda el área de una quemadura sea de espesor total y pueda estar rodeado por áreas de quemadura de espesor parcial superficial o piel normal, teniendo terminaciones nerviosas dañadas, pero que continúan activas por varios mediadores inflamatorios, como la sustancia P, la histamina y la bradicinina, que provocan una irritación continua del receptor.
3. La piel normal que rodea una zona quemada puede tener sensibilidad anormal a dolor, sin presentar estímulos dolorosos. La lesión inicial y la estimulación dolorosa constante pueden provocar mayor amplificación del dolor.
4. Cuando la piel está dañada por una quemadura, la respuesta a los estímulos adicionales se altera, lo que lleva a hiperalgesia secundaria, dolor a estímulos táctiles ligeros (alodinia) y dolor prolongado y persistente.
5. Por último, pero no menos importante, el dolor también puede originarse en zonas de piel normal que son utilizadas como zonas donantes.

En consecuencia, a pesar de nuestro amplio conocimiento en dolor en pacientes quemados, la entidad del dolor será muy difícil de predecir debido a sus múltiples

características. Aunque existe una correlación significativa entre la profundidad de la quemadura y el dolor, la evaluación del dolor no debe basarse únicamente en la clasificación clínica de la profundidad y el tamaño de la quemadura; por el contrario, debe incluir un enfoque organizado que considere el entorno clínico (antecedentes, procedimientos), presencia de otras lesiones, tamaño y profundidad de la quemadura (17) (18).

### 2.2.3 CLASIFICACION DEL DOLOR SEGÚN GRADO

- **Primer grado:** quemadura de profundidad superficial; daño de la epidermis, dolor moderado. Responde bien a los analgésicos no opioides y a los opioides débiles.
- **Segundo grado:** quemadura de profundidad intermedia; involucra epidermis y cantidad variable de dermis con sus terminaciones libres. Son las más dolorosas, sobre todo las de segundo grado superficial. Las quemaduras críticas responden sólo a opioides potentes y las menos intensas a los opioides débiles.
- **Tercer grado:** llamadas también quemaduras profundas; involucra la destrucción completa de los nociceptores cutáneos, lo que se traduce clínicamente en ser las menos dolorosas.

### 2.2.4 ETAPAS DE EVOLUCIÓN DEL DOLOR EN QUEMADOS

Las quemaduras tienen 3 etapas de evolución y el dolor es diferente según cada una de ellas.

- **Etapas de reanimación:** corresponde a las primeras 72 horas de evolución. En esta etapa el dolor es intenso. En la mayor parte de los casos se usan opioides potentes intravenosos y en un menor porcentaje, opioides débiles.
- **Etapas agudas:** corresponde al período entre las 72 horas. Y el cierre de las heridas (3 a 5 semanas). El dolor es oscilante en el tiempo, durante las horas del día y durante los días, con un nivel basal mantenido que corresponde al dolor de reposo y elevaciones que corresponden a los procedimientos de sala y quirúrgicos. En suma, el dolor es inicialmente muy intenso y va declinando en la medida que se van recuperando las quemaduras.
- **Etapas crónicas:** corresponde al período que va desde el cierre de las heridas hasta la reinserción. Puede prolongarse durante varios meses. Gran parte del manejo del dolor es ambulatorio, en el contexto de la rehabilitación, por lo que sigue siendo importante

un manejo adecuado del dolor, debiendo recurrirse a fármacos en presentaciones orales. De no existir contraindicación, en esta etapa se recurre de forma más liberal al uso de AINES.

#### 2.2.5 EXPERIENCIA DEL DOLOR POR EL PACIENTE

En la práctica clínica, el dolor por quemadura experimentado por los pacientes será de tipo constante, de intensidad variable, al que se puede superponer un dolor "irruptivo", (19) asociado con procedimientos dolorosos. Además, el dolor por quemaduras es distinto de un paciente a otro, por lo cual requiere una evaluación frecuente y titulación continua para su manejo eficaz, es por eso que el manejo del dolor necesita ser altamente adaptado e individualizado durante los procedimientos. (20)

### 2.3 PROCEDIMIENTOS EN QUEMADOS

Los pacientes quemados se encuentran constantemente expuestos al dolor (por la misma lesión y las frecuentes manipulaciones debido a los procedimientos y cirugías a los que son sometidos) por lo que la probabilidad de desarrollar dolor de tipo crónico y sufrimiento a lo largo de la vida es alta (21), no obstante, esto puede reducirse con una analgesia apropiada, agresiva y administrada en el momento adecuado.

La hospitalización implica múltiples procedimientos dolorosos, como lo son los desbridamientos, los cambios de apósitos, la colocación de vías venosas o arteriales, la colocación de tubo de alimentación nasoduodenal, que requieren un manejo adecuado del dolor durante los mismos. (22) Pese a eso el procedimiento no quirúrgico realizado fuera de quirófano más frecuente y más doloroso, son las curaciones (cambio de gasas y vendas), las cuales se llevan a cabo casi de forma diaria durante la estancia hospitalaria, las curaciones muchas veces son las causantes de dolores severos, requiriendo una buena analgesia que además sea de corta duración. Estas curaciones son únicas debido a que requieren la movilización (pronación, lateralización) constante del paciente bajo los efectos de la analgesia y sedación, siendo usualmente la primera curación la más dolorosa y la que genera mayor ansiedad por ser la primera experiencia del paciente luego del trauma de la quemadura.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Crítica el sedante ideal debe ser de rápido inicio y vida media corta, causar mínima depresión respiratoria, no generar ningún efecto sobre la función cardiovascular, producir pocos metabolitos inactivos o ninguno, su

metabolismo y eliminación no debe depender de la función hepática o renal, no debería presentar ninguna interacción con drogas, no debe producir tolerancia o síndrome de abstinencia, debe producir amnesia y ser económico (23). Diversas guías de manejo y protocolos desarrollados han detectado un manejo inadecuado del dolor en pacientes quemados en la mayoría de centros. Una causa para este problema es la variabilidad en la intensidad del dolor asociado al cuidado de las quemaduras durante el periodo de recuperación, haciendo los requerimientos analgésicos difíciles de estimar incluso cuando son para el mismo paciente. Otra causa es la falta de educación en el personal médico, en los pacientes y familiares sobre las peculiaridades del dolor por quemaduras. El manejo adecuado del dolor en dichos procedimientos será de suma importancia, ya que podrá ayudar a reducir de forma considerable la morbilidad psicológica y funcional del paciente. (24)

## **2.4 EVALUACIÓN DEL DOLOR**

El dolor es por definición, una experiencia personal e individual. La búsqueda de métodos que permitan medir el dolor que sienten los niños, es un objetivo fundamental en la práctica pediátrica. Esto plantea desafíos únicos para su evaluación objetiva. Estos desafíos son particularmente relevantes para los bebés y niños pequeños que no pueden informar sobre sus propias experiencias. En consecuencia, la medida del dolor en los niños, sobre todo en los más pequeños, se ha desarrollado para evaluar tanto el autoinforme de la experiencia del dolor, así como las observaciones de los comportamientos que sugieren dolor. Este último tipo de medición es inherentemente problemático, ya que requiere una inferencia por parte del clínico de que los comportamientos corresponden a la experiencia subjetiva real del dolor. Las observaciones de comportamiento se han desarrollado en gran medida para evaluar el dolor en bebés y niños pequeños. Las medidas de autoinforme se utilizan generalmente para niños mayores de cuatro años, pero requieren habilidades cognitivas y del lenguaje para ser precisas. Sin embargo, en niños mayores que presenten habilidades cognitivas y del lenguaje limitadas, es posible que no se pueda completar con precisión el autoinforme de medición de dolor, el cual es esencial para adaptar los protocolos analgésicos que cumplan con las necesidades individuales de cada paciente. (25)

Se han utilizado una variedad de índices de comportamiento con bebés y niños pequeños. Estudiando la expresión facial, desarrollando una variedad de sistemas de codificación para vincular cambios específicos en el movimiento del músculo facial con una variedad de estados emocionales que incluyen el dolor. Movimiento corporal, retraimiento de extremidades por señales dolorosas y vocalizaciones, particularmente llorando. En niños menores de 4 años se utiliza la escala de FLACC la cual utiliza parámetros de respuesta motora en aquellos niños que no pueden expresar dolor de forma verbal. (26)

Los índices psicofisiológicos más relacionados son la presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y actividad neuroquímica. Investigaciones recientes en niños pequeños han realizado medidas utilizando una combinación de comportamientos e índices psicofisiológicos. Estudios psicométricos de este instrumento han encontrado que las variables que con mayor precisión miden el dolor fueron la actividad conductual, presión arterial y frecuencia cardíaca.

Por otro lado, en niños prematuros existe El Perfil del Dolor en el Bebé Prematuro, el cual utiliza índices como el estado de comportamiento, la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, frunción del ceño, contracción de los ojos y surco nasolabial, para evaluar con precisión el dolor. (27)

En niños mayores de 4 años, aprovechando sus habilidades para describir sus propios síntomas y experiencias, se han utilizado diversos métodos para evaluar el dolor. En consecuencia, se han desarrollado muchas escalas que son clínicamente útiles y presentan propiedades psicométricas aceptables.

La evaluación sistemática del dolor y la sedación permiten la titulación de analgésicos y sedantes, disminuyendo la incidencia de sobre tratamiento, conduciendo a un mejor control de la sedación y analgesia durante los procedimientos relacionados al dolor.

## **2.5 MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR POR QUEMADURAS**

La falta de un enfoque claro y explícito del manejo del dolor ocasionado por quemaduras se ha relacionado con la presencia de grados indeseables de incomodidad en el paciente, especialmente en el paciente pediátrico; lo que condiciona mayor resistencia y ansiedad durante el manejo de las quemaduras. (28) (29)

Tradicionalmente, los narcóticos vienen siendo los principales agentes analgésicos en el cuidado de las quemaduras debido a su alta eficacia analgésica. Sin embargo, se ha

observado que su uso extensivo puede dificultar sutilmente la recuperación del paciente a causa de una mayor incidencia de sus efectos adversos (íleo paralítico e irritación gastrointestinal que limitan la ingesta nutricional; así como depresión respiratoria leve, pudiendo condicionar a presencia de atelectasias y neumonía subsiguiente). Además, el uso prolongado de narcóticos podría restringir la rehabilitación física al obstaculizar la movilización y la actividad. También se ha visto que aquellos niños que solo reciben narcóticos para el manejo del dolor, pueden experimentar recuerdos traumáticos pudiendo tener un impacto en su recuperación, incluso mucho después del alta.

Es por esto que se han ido empleando otro tipo de fármacos para su manejo. En los niños, el manejo del dolor es aún más difícil debido al reducido margen de seguridad de los narcóticos y la presencia de mayor ansiedad en pacientes pediátricos gravemente lesionados. (30) Esta ansiedad a menudo persiste más allá del evento doloroso, teniendo gran impacto en la calidad de vida y cumplimiento de futuras intervenciones terapéuticas. Para poder contrarrestar esta ansiedad, los sedantes vienen siendo usados a menudo junto con narcóticos. Sin embargo, su uso combinado puede exacerbar las complicaciones mencionadas anteriormente.

Una alternativa a la combinación de narcóticos y sedantes es la ketamina. (31)

### 2.5.1 KETAMINA

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato, reduciendo el efecto excitador de glutamato al inhibir los receptores NMDA. Los receptores NMDA participan en el desarrollo y mantenimiento de lo que se podría llamar "dolor patológico", después de una lesión tisular, produciendo aumento de la percepción del dolor como resultado de la sensibilización al dolor debido, en parte, a la plasticidad sináptica. Además de ser un potente analgésico y sedante, así como hipnótico y amnésico, también es reconocida por producir disociación de la corteza cerebral del sistema límbico, llamado "anestesia disociativa" caracterizado por mantener los reflejos (tos y corneal) y movimientos coordinados, pero no conscientes; pudiendo facilitar los procedimientos quirúrgicos mayores en los niños. (32)

Tiene un inicio rápido (concentración intravenosa alcanza su nivel máximo en 1 minuto) y una duración de acción breve (15-30 minutos). Además, la recuperación también

es rápida. Su vida media de eliminación varía de 2 a 3 horas. La ketamina es metabolizada por el sistema hepático a norketamina, que es aproximadamente un 20-30% de activo como su predecesor. En adición, la dosis usualmente administrada tiene un amplio margen de seguridad en comparación con benzodiazepinas y narcóticos. (32)

La ketamina estimula el sistema cardiovascular principalmente por vía simpática central. Los niveles de las catecolaminas circulatorias aumentan por inhibición de la recaptación. La ketamina también estimula la respuesta al estrés por calor, aumentando así las tasas de supervivencia de colgajos cutáneos experimentales, miocutáneos libres y osteomiocutáneos previamente sometidos a choque térmico. (33) También se ha demostrado que reduce la producción de factor de necrosis tumoral, interleucina-6 y metabolitos de oxígeno reactivo en las células sanguíneas humanas y tener propiedades antitrombogénicas.

Por todo lo antes descrito, es que esta revisión busca evaluar la literatura actual sobre la utilidad de la ketamina como uno de los fármacos de elección para aliviar el dolor durante las curaciones de los pacientes pediátricos quemados.

### **III. HIPOTESIS**

La ketamina es considerada fármaco de rutina para el control del dolor en procedimientos de pacientes pediátricos quemados.

### **IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- Demostrar la utilidad del empleo de ketamina como coadyuvante idóneo para el manejo del dolor en pacientes pediátricos quemados.
- Determinar el perfil de efectos secundarios de la ketamina como tratamiento para alivio del dolor.

### **V. METODOLOGÍA**

#### **4.1 FUENTES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda estructurada de literatura en MEDLINE, LILACS y PubMed, desde 1990 en adelante, así como también se realizó una búsqueda en internet en el buscador “google académico” con los mismos términos, utilizando las palabras clave relacionadas “Ketamina”, “analgesia”, “paciente quemado”, “pediatría”. Además de la estrategia de búsqueda automatizada, se realizaron búsquedas de listas de referencias de artículos de

revistas relacionados y revisiones existentes, también se realizó una búsqueda manual de ensayos adicionales. Las búsquedas fueron limitadas a artículos en inglés y español.

#### **4.2 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Se verificaron los resúmenes recuperados mediante la búsqueda aplicando los criterios de elegibilidad, que examinaron la eficacia de la ketamina en cualquier dosis como medio de alivio del dolor en pacientes pediátricos expuestos a quemaduras independientemente de la etiología. Se incluyeron estudios independientemente del tipo de intervención, entorno o fase del cuidado de quemaduras, así como reportes de casos. Además, se realizó una búsqueda secundaria de forma manual de las listas de referencia de las revisiones y artículos relevantes recopilados. Fueron excluidos del estudio: revisiones sistemáticas o revisiones narrativas, y todos aquellos estudios que presentaban una información inadecuada para la extracción de datos.

La información recogida clasificó el número de pacientes incluidos que reciben tratamiento con ketamina, diseño del estudio, tipo de dolor, régimen de dosificación, eficacia y efectos adversos. La calidad metodológica de los estudios individuales fue calificada de acuerdo con los niveles de clasificación presentados en la *tabla 1*.

<b>Tabla 1. Clasificación de la calidad metodológica de las publicaciones incluidas.</b>
I Revisión sistemática (metaanálisis).
II Ensayos controlados aleatorios doble ciego de suficiente tamaño y consistencia.
III Ensayo clínico aleatorizado de calidad moderada o tamaño insuficiente u otros ensayos comparativos (no aleatorios, estudios de cohortes, estudios cruzados).
IV Ensayo no comparativo, estudio observacional, serie de casos, ensayo comparativo con un paciente (N de 1 ensayo)
V Reporte de caso

#### **4.3 ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE DATOS**

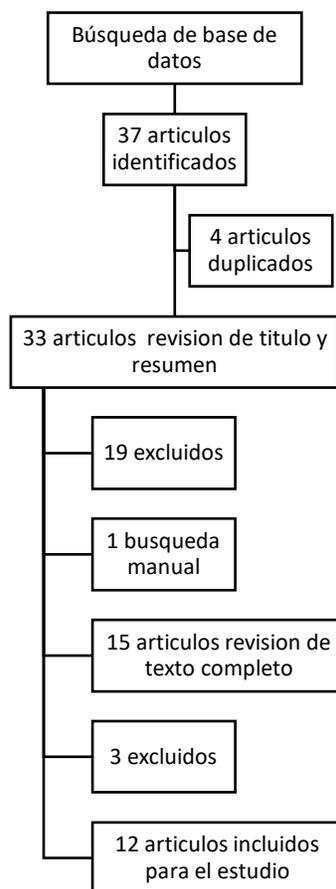
Se adoptó un enfoque narrativo para sintetizar los hallazgos de los estudios incluidos. Debido a la heterogeneidad de los estudios, los datos no pudieron agruparse mediante métodos metaanalíticos y, por lo tanto, se describieron individualmente.

La notificación limitada de datos impidió el cálculo de tamaños de efecto. Se evaluó el riesgo de sesgo para cada estudio de acuerdo con las recomendaciones descritas en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones.

## VI. RESULTADOS

### 5.1 BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

Con la búsqueda bibliográfica se identificaron 37 artículos. Cuatro duplicados, que fueron excluidos. Basado en los criterios de inclusión y exclusión, 19 artículos fueron retirados. La búsqueda adicional en las listas de referencias de los artículos y revisiones relacionados dieron como resultado la identificación de un artículo adicional. Después de revisar el texto completo de los 15 artículos restantes, 12 artículos podrían incluirse en nuestra revisión. La mayoría de los artículos recuperados fueron de naturaleza descriptiva, como informes de casos y series de casos. Los ensayos comparativos que fueron relevantes en esta revisión, incluyeron un pequeño número de pacientes con variedad de objetivos de estudio, diseños y medición de resultados. *Figura 1*



*Figura 1.* Descripción general del procedimiento de búsqueda y selección de literatura.

## **5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Los ensayos incluidos se publicaron entre 1990 y 2014 incluyó datos sobre 86 participantes, todos los cuales recibieron ketamina y otras terapias de control del dolor en forma alternativa. Las dosis de ketamina variaron entre los regímenes utilizados y fueron informado en miligramos por kilogramo, miligramos por kilogramo por hora o microgramos por kilogramo por minuto. En dos estudios, la ketamina se administró como una dosis estadística o en bolos durante 15 minutos, seguida de una infusión intravenosa continua durante 30 o 150 minutos. En los estudios restantes, se inició la infusión 0 o 50 minutos después de la lesión térmica y continuó entre 10 y 75 minutos.

## **5.3 POSOLOGÍA, FORMA DE DOSIFICACIÓN Y EFICACIA DE LA KETAMINA**

En los estudios no comparativos o informes anecdóticos (clases IV y V) dos enfoques para el tratamiento del dolor con ketamina fueron descritos. En el primero, el paciente comenzó directamente con ketamina a dosis diarias bajas que, en función del efecto clínico y / o efectos adversos se fueron incrementando. En el segundo, el paciente comenzó con ketamina parenteral, (34) ya sea una dosis de prueba única o un tratamiento continuo con ketamina intravenosa o subcutánea, después de lo cual el paciente es cambiado a una dosis oral equipotente de ketamina.

No hubo una relación dosis-respuesta consistente. En los reportes de casos se informa la relación entre la potencia equianalgésica de la ketamina subcutánea / ketamina por vía oral en dosis diaria varió de 1: 0,3 a 1: 8.5, con una mediana de 1: 1. El número de dosis divididas necesarias para un efecto analgésico continuo también varió desde una vez al día hasta una frecuencia de 6 veces al día (en promedio de 3 a 4 veces al día). La duración del efecto después de una dosis única (si hubo algún efecto) osciló entre unas pocas horas hasta 24 horas.

La ketamina se ingirió principalmente como líquido oral. Por lo general, se utilizó el líquido de inyección, en algunos casos mezclado con jugo de frutas o almíbar para enmascarar el sabor amargo. Dos de los estudios utilizaron cápsulas de ketamina preparadas. En la mayoría de los estudios donde se pudo contar con la colaboración del paciente, la evaluación del dolor fue realizada mediante la escala analógica visual (EVA), en los casos

que no, se empleó la escala de FLACC. Se expresaron los resultados de la medición como una reducción de la puntuación VAS en puntos o en porcentajes. Sin embargo, especialmente en los reportes de casos, el alivio del dolor no siempre fue objetivado por VAS o FLACC.

Se evaluó el uso de ketamina sola y también en combinación con opioides, observándose que el consumo diario de morfina fue significativamente reducido en el grupo de la ketamina. Aproximadamente el 90% de los informes presentan resultados positivos sobre la eficacia de la ketamina.

#### **5.4 EFECTOS ADVERSOS**

Se observó un gran número de retiros debido a efectos adversos. En un estudio con 15 pacientes con dolor neuropático, 7 pacientes se le retiró después de un período inicial de escalada de dosis. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron efectos sobre el sistema nervioso central, como sedación, somnolencia, mareos, ilusiones sensoriales, alucinaciones, pesadillas, sensaciones disociativas y visión borrosa. Los efectos adversos psicotomiméticos, como las alucinaciones, se consideraron las más perturbadoras, sin embargo, pudieron desaparecer en algunos casos al reducir la dosis. Además, también se evidenció efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.

Se describieron efectos adversos cualitativamente similares en pacientes tratados por vía intramuscular (0,4 mg / kg) en comparación a ketamina administrada por vía oral (4 mg / kg), pero menos efectos secundarios en el último grupo. Además, hipnóticos y haloperidol fueron empleados para prevenir o tratar los efectos adversos de la ketamina con éxito variable. La duración del tratamiento fue a menudo limitada, debido a efectos adversos. Algunos pacientes que experimentaron un buen alivio del dolor durante las curaciones, continuaron recibiendo ketamina para dichos procedimientos, de forma individual o combinada. Deterioro cognitivo y el bienestar psicológico en niños más grandes y adolescentes, no se estudiaron.

Las diferencias en los efectos adversos a lo largo del tiempo no fueron específicamente mencionadas.

## **VII. DISCUSIÓN**

Los agentes farmacológicos utilizados para tratar el dolor de la quemadura incluyen analgésicos opioides, analgésicos no opioides, ansiolíticos y anestésicos. (18) Estos medicamentos tienen duraciones variables de acción, especialmente en el paciente con quemadura y deben ser titulados para satisfacer las necesidades del paciente en cada entorno clínico. (9) (10) En las quemaduras severas se producen cambios fisiológicos que pueden afectar la respuesta farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos, de tal manera que es necesario el ajuste individual para evitar toxicidad o disminución de la eficacia (24) (35).

La ketamina se ha mencionado como un medicamento idóneo en el manejo analgésico, asociado con opioides (31). La evidencia sobre el efecto de la ketamina en el control del dolor pediátrico debido a quemaduras es amplia, (36) mostrando que los pacientes con dolor debido a quemaduras pueden presentar un beneficio con el uso de ketamina en sus distintas formas de presentación, sin embargo, la ketamina oral resulta más aceptada por los niños, sobre todo cuando no cuentan con una vía periférica. (37) La dosis que se recomienda y los efectos adversos que se pueden esperar se analizan a continuación con más detalle, lo que resulta en algunos consejos para la práctica clínica.

### **6.1 DOSIS ÓPTIMA DE KETAMINA**

El rango de dosis efectivas de ketamina varía mucho entre pacientes. Parece que no hay claridad relación dosis-respuesta cuando se observan datos clínicos.

Variabilidad en el metabolismo hepático resultando en un aumento o reducción de la biodisponibilidad y la variación en los niveles plasmáticos de norketamina puede conducir a la variabilidad intraindividual. Es probable que la variación en la respuesta a la dosis y la eficacia pueden explicarse por el efecto antihiperalgésico en dosis bajas y el efecto antinociceptivo en mayores, y quizás otros mecanismos aún desconocidos. La administración oral de ketamina se asocia con mayores niveles séricos de norketamina en comparación con otras vías de administración. La biodisponibilidad oral de la ketamina, definida como área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, después de una única dosis oral de 0,5 mg / kg es aproximadamente una quinta parte de la disponibilidad después de una inyección intravenosa.

Sin embargo, dependiendo de la dosis administrada la ketamina se ha utilizado como fármaco para manejo del dolor, para sedación moderada a profunda o como agente anestésico. (32) Cuando se estudió la ketamina en dosis subanestésicas ( $\leq 0,5$  mg / kg), la eficacia analgésica se correlacionó bien con la acción inhibitoria de los receptores NMDA, proporcionando una disminución de la actividad de las estructuras cerebrales que responden a estímulos nocivos.

Cuando se usa en dosis más altas, la ketamina es un excelente agente sedante que en dosis completa ( $> 1$  a  $2$  mg / kg) produce la llamada "anestesia disociativa" (por ejemplo, analgesia, separación de la personalidad y el entorno, mantenimiento de la conciencia). La ketamina proporciona una sedación profunda sin la necesidad de ventilación con mascarilla a una dosis de aproximadamente  $0,5$  a  $1$  mg / kg. Por otro lado, se ha aplicado satisfactoriamente durante las curaciones de niños quemados en dosis de  $0.25$  a  $0.50$  mg/kg asociada a benzodiazepinas. (35) Significando que el paciente puede voltearse, sentarse, levantarse, o ser colocado de la forma necesaria con un riesgo mínimo.

## **6.2 UTILIDAD PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

La administración de ketamina endovenosa en forma de bolos o infusión, resulta sencilla. Sin embargo, cuando deseamos indicar ketamina en presentación oral resulta más complicado, debido a que hasta el momento no existe una formulación oral de ketamina disponible comercialmente. Por lo cual, en los ensayos e informes incluidos, se evidencia varias formulaciones orales, la mayoría empleando el líquido de inyección como solución oral, y en otros casos este fue mezclado con jugo de frutas para enmascarar el sabor amargo.

Se ha determinado que el empleo de ketamina inmediatamente antes de la realización de procedimientos dolorosos, como las curaciones (según el grado de manipulación) reduce o hasta a veces elimina el uso de opioides y todos sus posibles efectos adversos. (38)

Las ventajas de usar ketamina como coadyuvante de opioides para manejo del dolor (39) (40) son: que disminuyen la dosis de opioide necesaria, así como sus posibles efectos adversos; por otro lado mantiene el tono muscular conservado, así como los reflejos protectores de las vías respiratorias, presentando riesgo reducido de depresión respiratoria, menor impacto hemodinámico y mejor manejo de la presión arterial durante una pérdida rápida y continua de sangre, cuenta con efectos broncodilatadores, y disminuye la presencia de escalofríos, náuseas y vómitos posoperatorios después procedimientos invasivos

dolorosos. Posee una acción rápida, corta duración, con amplio margen de seguridad y menor riesgo de complicaciones que otros opiáceos. Además, es un compuesto notablemente versátil, ya que puede administrarse por casi cualquier vía, y ser utilizado para propósitos diferentes. Por lo cual el uso de la ketamina resulta en una alternativa importante, segura y hasta más barata que la aplicada usualmente para el manejo del dolor en pacientes pediátricos quemados.

## **VIII. CONCLUSIONES**

El dolor en los pacientes quemados es un fenómeno complejo, muy frecuentemente subestimado y subtratado. Es multifactorial, amplificado y modulado en diferentes sitios, tanto a nivel periférico como central y, por tanto, puede no ser completamente controlado por un solo agente. Un esquema multimodal de manejo debería prevenir o reducir la hiperalgesia asociada al uso de opioides potentes de acción corta.

La ketamina se usa con cierta frecuencia en la práctica clínica como analgésico en infantes, niños y adolescentes; sin embargo, todavía no se encuentra establecido su uso como parte de los protocolos de manejo del paciente pediátrico quemado, sobre la base de los datos de esta revisión, se reafirma su utilidad sobre todo porque presenta varias ventajas, como lo son poseer un perfil superior de estabilidad cardiovascular y reducida depresión respiratoria, fiabilidad de acción y fácil administración, presentar no solo efecto analgésico, sino también sedante, hipnótico y amnésico, que resulta de gran utilidad para contrarrestar la ansiedad que rodea las lesiones por quemadura de un niño, y por último la menor presencia de efectos adversos, siendo los más desagradables los de tipos psicotomiméticos los cuales son menos frecuentes en la población pediátrica.

Por las diversas características farmacológicas de la ketamina se le confiere la capacidad de lograr el estado de confort en el paciente quemado. Este estado de bienestar sin afectación de la conciencia resulta imprescindible para reducir la ansiedad, facilitar la fisioterapia y garantizar la movilización y la cooperación del paciente durante los procedimientos. Es por esto que el uso de la Ketamina debería estar protocolizado al momento realizar el control del dolor de los procedimientos a los cuales son sometidos nuestros pequeños pacientes quemados, lo que nos lleva a pensar que el alivio y la prevención del insoportable sufrimiento de estos pacientes es cada vez más realizable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aldana MCDR, Navarrete N. Epidemiology of a decade of Pediatric fatal burns in Colombia, South America. *Burns*. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2015;41(7):1587–92.
2. Ahuja RB , Gibran N , Greenhalgh D . Practice guidelines for burn care. *J Burn Care Rehab*. 2001. p. S1–69.
3. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. World Health Organization, Geneva 2008
4. Battershill AJ, Keating GM. Remifentanyl: A review of its analgesic and sedative use in the Intensive Care Unit. *Drugs*. 2006;66(3):365–85.
5. Saunders DHE. Total Burn Care. 2007;Third Edit. Monafó WW BP. Benefits and limitations of burn wound excision. *World J Surg*. 1992;16:37.
6. Patterson D, Hoflund H, Espey K, Sharar S. Pain Management. *Burns*. 2005;31(4):A10–5.
7. Cone JB, Wallace BH, Lubansky HJ, et al. Manipulation of the inflammatory response to burn injury. *J Trauma* 1997; 43: 41-6
8. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl Update Clinical Science and Utility. 2004;18(15):1085–104.
9. Jeshcke MG, Chinkes DL, Finnerty CC. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008;248:387- 401.
10. Jeshcke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp AG, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*. 2007;11:90-99.
11. Chung KK, Stewart IJ, Gisler C, Simmons JW, Aden TK, Tilley MA, et al. The acute kidney injury network (Akin) criteria applied in burns. *J Burn Care Res*. 2012;33:483-490.
12. Abu-Sittah GS, Sarhane KA, Dibo SA, Ibrahim A. Cardiovascular dysfunction in burns: review of the literature. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012;25:26-37.
13. Baxter, CR, Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. 1, *Clin Plast Surg* 1974; 1:693-703.

14. Ikjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996;76:829–34.
15. Warncke T, Stubhaug A, Jorum 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.
16. RENE ARTIGAS-NAMBRARD. Tratamiento local de la herida-quemadura según la etapa evolutiva. *CIRUGIA PLASTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTETICA*. Felipe Coiffman. 1.994. 65:500-515.
17. Edlich R, Martin M, Long W. Thermal Burns. *Marx: Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*. 6. 2006, 60.
18. Bayat A, Ramaiah R, Bhananker SM. Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:1747-1759.
19. Taal LA, Faber AW. Post-traumatic stress, pain and anxiety in adult burn victims. *Burns* 1997; 23: 545-9
20. Byers JF, Bridges S, Kijek J, et al. Burn patients' pain and anxiety experiences. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22: 144-9
21. Summer GJ, Puntillo KA, Miaskowski C, et al. Burn injury pain: The continuing challenge. *J Pain* 2007;8(7):533–48
22. Zor F, Ozturk S, Bilgin F, Isik S, Cosar A. Pain relief during dressing changes of major adult burns: Ideal analgesic combination with ketamine. *Burns* 2010;36:501–5.
23. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet* 2004; 363:1895-1902.
24. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns* 2009;35:921–36.
25. Díaz Díaz J, Placencia Álvarez JC, González Puerto Y, Sánchez García ZT, Hernández Pérez E. Evaluación del dolor postoperatorio en niños. *Memorias convención internacional de salud pública [Internet]*. La Habana: Cuba Salud; 2012.

26. Santos Pérez JL. Escalas de valoración del dolor. En: Gutiérrez A, Aldecoa Bilbao J, Alonso Salas V, Baraibar Castelló MT, Román Bartoli D, Fernández B, et al. Manual de analgesia y sedación en urgencias de pediatría [Internet]. Madrid: Ergon; 2009.
27. Mondolfi A, Rojas I, Urbina H, Pacheco C, Bonini J, Vargas F. Manejo del dolor en terapia intensiva y neonatología. Arch Ven Puer Ped [Internet]. 2009 [citado 13 Feb 2011]; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/40759162/Segundo-Consenso-Venezolano-de-Dolor>
28. Sota JL, Soria E. Catena. Farmacia. Tema 17: Utilización de fármacos en pediatría. Adaptación de dosis al niño [Internet]. 2011 [actualizado 2 Ago 2011, citado 13 May 2013]: [aprox. 5 p.].
29. Muñoz Granda E, Muñoz Granda E, Bayón de la Iglesia F, Gallego Lombardo S, Rubio Ramos M, Reoyo Ruiz A. Gestión del dolor en el quemado infantil [Internet]. MUniversidad Autónoma de Madrid; 2008 [citado 13 Abr 2011].
30. Van Loey NEE, Van Son MJM. Psychopathology and psychological problems in patients with burn scars epidemiology and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 245-72
31. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. J Burn Care Res 2006; 27: 760-2
32. Ketamina. Vademecum. es [Internet]. Madrid: UBM Médica Spain, Inc, CUBM Médica Spain S.A; 2012 [actualizado 2 Feb 2012; citado 21 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-ketamina-n01ax03>
33. Meng-Yuan Z, Gong-Ming W, Fang-lin L, Ling D, Yan-bing X, Joseph-S Ch. La ketamina mejora la supervivencia en lesión por quemadura severa en ratas, a través de la expresión de la proteína de choque 70. Rev Colomb Anestesiología [Internet]. 2013 Abr [citado 5 Ene 2013];41 (02):82-7.
34. Newton A, Fitton L. Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department: a prospective cohort study. Emerg Med J. 2008 Aug;25(8):498-501. doi: 10.1136/emj.2007.053421.
35. Yuxiang L, Lingjun Z, Lu T, Mengjie L, Xing M, Fengping S, et al. Burn patients' experience of pain management: a qualitative study. Burns. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2012;38(2):180–6

36. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: A quantitative and qualitative systematic review (Cochrane Review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1405–28.
37. Humphries Y, Melson M, Gore D. Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil* [Internet]. 1997 Jan-Feb [citado 21 Abr 2013];18(1Pt1):34-6.
38. Owens V, Palmieri T, Comroe C, et al. Ketamine: A safe and effective agent for painful procedures in the pediatric burn patient. *J Burn Care Res* 2006;27:211–16.
39. Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004;98:1574–80.
40. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.