



Revista Española de  
**Cirugía Oral y  
 Maxilofacial**

[www.elsevier.es/recom](http://www.elsevier.es/recom)



**Original**

**Tratamiento con enjuagues de ketamina asociado o no a fentanilo transmucoso en el dolor oncológico orofacial resistente a opiáceos mayores**



Manuel Cortiñas Saenz<sup>a,\*</sup>, Fernando Espín Galvez<sup>b</sup>, Inmaculada Alférez García<sup>c</sup>, Miren Beatriz Menoyo Alonso<sup>d</sup>, Ana Vega Salvador<sup>a</sup> y Ana García-Carricondo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Unidad de Gestión Clínica del Bloque Quirúrgico, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Unidad de Gestión Clínica de Especialidades Quirúrgicas, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

<sup>c</sup> UGC de Farmacia Hospitalaria, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

<sup>d</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital de Basurto, Bilbao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2013

Aceptado el 2 de noviembre de 2013

On-line el 20 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Dolor orofacial

Dolor irruptivo oncológico

Cáncer

Mucositis

Ketamina

R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar la efectividad de los enjuagues de ketamina asociados o no a fentanilo transmucoso en una serie de diversos dolores orofaciales de etiología neoplásica de difícil control analgésico.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 20 pacientes, con 8 pacientes que recibieron enjuagues de ketamina (40 mg = 4 ml), 8 pacientes que recibieron ketamina asociada a citrato de fentanilo por vía transmucosa oral a dosis de 200 mcg y 4 pacientes con opiáceos sistémicos para el dolor orofacial y mucositis refractaria.

**Resultados:** Un total de 16 de los 20 pacientes tenían dolor orofacial o mucositis refractaria al tratamiento con lidocaína y opiáceos. La tasa de éxito del empleo de enjuagues de ketamina fue del 50% (8/16 pacientes). La asociación ketamina y fentanilo transmucoso obtuvo una tasa de éxito del 94,1% (15/16 pacientes). Los efectos adversos se asocian al uso de la ketamina; todos los efectos secundarios fueron transitorios y desaparecieron cuando se suspendieron los enjuagues con ketamina.

**Conclusión:** Los enjuagues de ketamina son una opción eficaz para el tratamiento del dolor orofacial secundario al cáncer. En caso de presencia de episodios de dolor irruptivo recurrente, la asociación de ketamina en enjuague bucal y citrato de fentanilo oral transmucoso puede ser una opción viable en dolor refractario a otros tratamientos.

© 2013 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcortinassaenz@gmail.com](mailto:mcortinassaenz@gmail.com) (M. Cortiñas Saenz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2013.11.002>

1130-0558/© 2013 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Treatment with ketamine mouthwashes with and without transmucosal fentanyl in major opiate-resistant orofacial cancer pain

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Orofacial pain  
Breakthrough pain  
Cancer  
Mucositis  
Ketamine

**Purpose:** The objective of this study was to determine if an oral ketamine mouth wash and expectorant, that may or may not rinse transmucosal fentanyl, was a safe and effective method to alleviate a series of various difficult to control orofacial pain of cancer origin.

**Material and methods:** A prospective review was made of the medical charts of 20 patients, finding 8 patients who received ketamine mouthwash (40 mg = 4 ml), 8 patients who received ketamine mouthwash and oral transmucosal fentanyl citrate 200 mcg, and 4 patients with systemic opioids for refractory orofacial and mucositis pain.

**Results:** Of the 20 patients, 16 had orofacial or mucositis pain refractory to a mixture of lidocaine and opioids. The effectiveness of ketamine mouthwash was 50% (8/16 patients). The combination of ketamine and/or fentanyl transmucosal had an analgesic efficacy of 94.1% (15/16 patients). The adverse effects were associated with the ketamine mouthwash; all side effects were transient and subsided when the ketamine mouthwash was stopped.

**Conclusion:** Ketamine mouthwash for orofacial pain due to cancer may be an effective treatment option. In cases of reported episodes of breakthrough pain, the combination of a ketamine mouthwash and oral transmucosal fentanyl citrate may be a viable treatment option in refractory mucositis pain.

© 2013 SECOM. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El dolor en el paciente con cáncer es de una alta prevalencia<sup>1</sup>. El dolor es un aspecto esencial de la enfermedad oncológica que debe ser tratado como tal, y su abordaje terapéutico debe ser considerado como una prioridad tan importante como la enfermedad subyacente, ya que el dolor y las crisis de dolor no controladas pueden llegar a ser tan devastadoras como la propia enfermedad oncológica<sup>2,3</sup>. Las reagudizaciones transitorias conllevan una importante disminución de la calidad de vida del paciente y suponen un difícil reto terapéutico para el clínico. El término *breakthrough pain* fue introducido por Portenoy y Hagen<sup>4</sup>, y define una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, que aparece sobre la base de un dolor de fondo persistente que, por otra parte, es estable y está adecuadamente controlado con opioides mayores. En nuestro país se renombró tras un documento de consenso de varias sociedades científicas con el término «dolor irruptivo oncológico» (DIO)<sup>5</sup>. Este DIO puede aparecer de manera incidental (relacionado con algún factor desencadenante concreto) o de forma espontánea. La prevalencia de este DIO en estudios varía ampliamente entre un 23 y un 93%<sup>6</sup>. La prevalencia en España es de un 41% según el estudio de Gómez-Batiste et al.<sup>7</sup>.

Existen diferentes clases de opioides en función de su liberación y duración de analgesia. La introducción en la práctica médica de las distintas formulaciones de opioides de rápido inicio o *rapid onset opioids* (ROO), con efectos máximos de una forma precoz, una breve duración de acción y con una disminución de episodios de sedación residual, es una opción interesante para el tratamiento del DIO. En nuestro país se encuentran disponibles diversas formas farmacéuticas de fármacos tipo ROO (comprimidos con aplicador bucal integrado, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales efervescentes, fentanilo intranasal transmucoso).

Por otra parte, los tratamientos tópicos tienen la ventaja de controlar localmente el dolor minimizando los efectos

secundarios sistémicos. Así, se han ensayado varios agentes administrados en enjuague en la cavidad oral para el tratamiento del dolor orofaríngeo como anestésicos locales, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, opiáceos, bloqueantes de receptores tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), antimicrobianos o combinaciones de estos. Los resultados han sido generalmente limitados, principalmente por la corta duración del alivio del dolor obtenido. Los receptores tipo NMDA se hallan ampliamente repartidos por el sistema nervioso y la administración a nivel periférico de diversos fármacos antagonistas de los receptores NMDA poseen diversas acciones antiinflamatorias y antinociceptivas<sup>8,9</sup>. Las vías de administración del clorhidrato de ketamina, antagonista de los receptores NMDA, son múltiples<sup>10-15</sup>.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de los enjuagues de ketamina (KTM) asociados o no a fentanilo transmucoso (KTM+FENT) en una serie de diversos dolores orofaciales de etiología neoplásica de difícil control analgésico.

## Material y métodos

Estudio prospectivo, no aleatorizado y descriptivo realizado en una Unidad de Dolor Crónico durante los años 2008-2012 tras la aprobación por el Comité de Ética.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes mayores de edad con diagnóstico de cáncer confirmado histológicamente y con cuadros de dolor orofacial atribuible a la neoplasia o a las complicaciones derivadas del tratamiento de la misma, en pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. En la [tabla 1](#) se expone la clasificación de mucositis empleada en nuestra Unidad. Se consideró un tratamiento de mantenimiento aquel en el que la toma de opiáceos fuese al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 mcg de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxicodona al día, 200 mg de tapentadol al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

**Tabla 1 – Clasificación del grado de mucositis**

Grado	Síntomas
Grado 0	No
Grado I	Eritema
Grado II	Eritema, úlceras sin odinofagia a sólidos
Grado III	Eritema, úlceras sin odinofagia a líquidos
Grado IV	Eritema, úlceras con odinofagia a líquidos (necesidad de nutrición parenteral o enteral)
Grado V	Exitus letalis

Fuente: World Health Organization<sup>26</sup>.

Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de edad, con alergia o intolerancia a clorhidrato de ketamina, fentanilo u otros opiáceos, con antecedentes de cualquier tipo de toxicomanías, hipertensión no controlada, epilepsia, cardiopatía isquémica inestable, procesos expansivos cerebrales de cualquier etiología y tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa.

### Consideraciones éticas

Los procedimientos seguidos en la presente investigación son conformes a las normas éticas del Comité de Experimentación Humana de nuestro hospital y comunidad, habiéndose seguido las directrices de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Tras la obtención del consentimiento informado por parte de los pacientes para la participación en el estudio y la publicación de los resultados, se ha garantizado la privacidad y confidencialidad de los pacientes.

### Protocolo de la Unidad

A todos los pacientes se les realizó una fase inicial de titulación de dosis de opiáceos, la cual consistió en un aumento de la dosis de estos hasta control del dolor o aparición de secundarismos importantes. En estos casos se realizó una rotación de opiáceos con posterior ajuste de dosis y vigilancia de reaparición de efectos adversos. En aquellos casos de mal control del dolor orofacial o aparición de efectos adversos se inició tratamiento con 4 ml de enjuagues de KTM (10 mg/ml) durante 4-5 min, valorándose en esta primera toma el grado de alivio del dolor y el número y grado de aparición de secundarismos. En los casos de buena respuesta analgésica se ofertó a la familia 5-6 jeringuillas del producto para realizar instilaciones cada 8 h en el domicilio. A las 72 h se revaloraron los pacientes. En aquellos casos en donde el control del dolor y tolerancia se consideró idónea, se prescribió tratamiento domiciliario con jarabe de KTM 100 ml (10 mg/ml) en Ora-Sweet formulado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro centro. En los casos con mal control analgésico o aparición de crisis de dolor incidental durante el intervalo de tomas, se asoció fentanilo transmucoso 200 µg. En aquellos casos de aparición de secundarismos, se disminuyó la concentración a 5 mg/ml de KTM y se asoció fentanilo transmucoso.

El éxito del tratamiento se definió como un alivio del dolor superior a un 75% en una escala visual analógica (EVA) respecto al EVA basal. El control parcial analgésico se definió como una disminución del dolor basal en un 25-75%.

### Variables

Se recogieron diversas variables demográficas, comorbilidad asociada, tipo y estadificación de la neoplasia y se agruparon los diagnósticos siguiendo el sistema de codificación de enfermedades ICD-9, existencia de cirugía previa y tipo de cirugía, efectos adversos locales y sistémicos (*depresión respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fatiga, reacción vasovagal, anormalidades de la visión, rinitis, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, rubor, sofocos, astenia, irritación en el lugar de aplicación, anorexia, dificultad de concentración y euforia*), medicación analgésica de base, tiempo de inicio del cuadro álgico, intensidad del dolor mediante una EVA de 11 puntos, de 0 a 10 (0 sin dolor y 10 definido como el peor dolor imaginable), dosis del opiáceo de base, etiología, topografía y características del dolor.

Tras controlar el dolor, se procedió a una disminución progresiva del opiáceo de base y en el momento de estabilización de la dosis se realizó una conversión de los diferentes opiáceos utilizados a dosis equianalgésicas de morfina para evaluar la disminución del consumo de opioides. Se evaluó el grado de satisfacción de la administración del tratamiento. Posteriormente se realizó entrevista telefónica o revisión de historia clínica para evaluar la evolución a 1, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata<sup>®</sup> 7 (Stata Corporation, Computing Resource Center, College Station, Texas EE. UU.). Se realizó un estudio descriptivo de las variables y se calculó la distribución de frecuencias de estas de forma global. Se testó la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y se comparó la diferente distribución del éxito y fracaso del tratamiento en los pacientes de la serie entre las variables recogidas y su posible asociación utilizando para las variables cuantitativas el test de la t de Student o la prueba de Kruskal-Wallis, si no existía igualdad de varianzas, y para las variables cualitativas el test de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección de Yates o el test de Fischer. Se admitió un nivel de significación de  $p < 0,05$  para todos los estadísticos utilizados. Se evaluó la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento en cuadros de dolor orofacial oncológico y efectos adversos.

### Resultados

El número de pacientes reclutados durante el periodo de estudio fue de 25, excluyéndose de inicio 4 casos por comorbilidad médica asociada que contraindicaban el empleo de KTM. Posteriormente, tras titulación ascendente o rotación con opiáceos, se consiguió un control adecuado del dolor sin secundarismos en 4 casos, por lo que no iniciaron el protocolo con KTM. Durante el seguimiento se excluyó otro paciente por *exitus letalis* durante el periodo de estudio. El diagrama de flujo de pacientes durante el periodo de seguimiento y las causas de exclusión del trabajo se exponen en la [figura 1](#).

La cohorte a estudio quedó configurada finalmente por 20 pacientes, de los cuales 16 iniciaron el protocolo con enjuagues

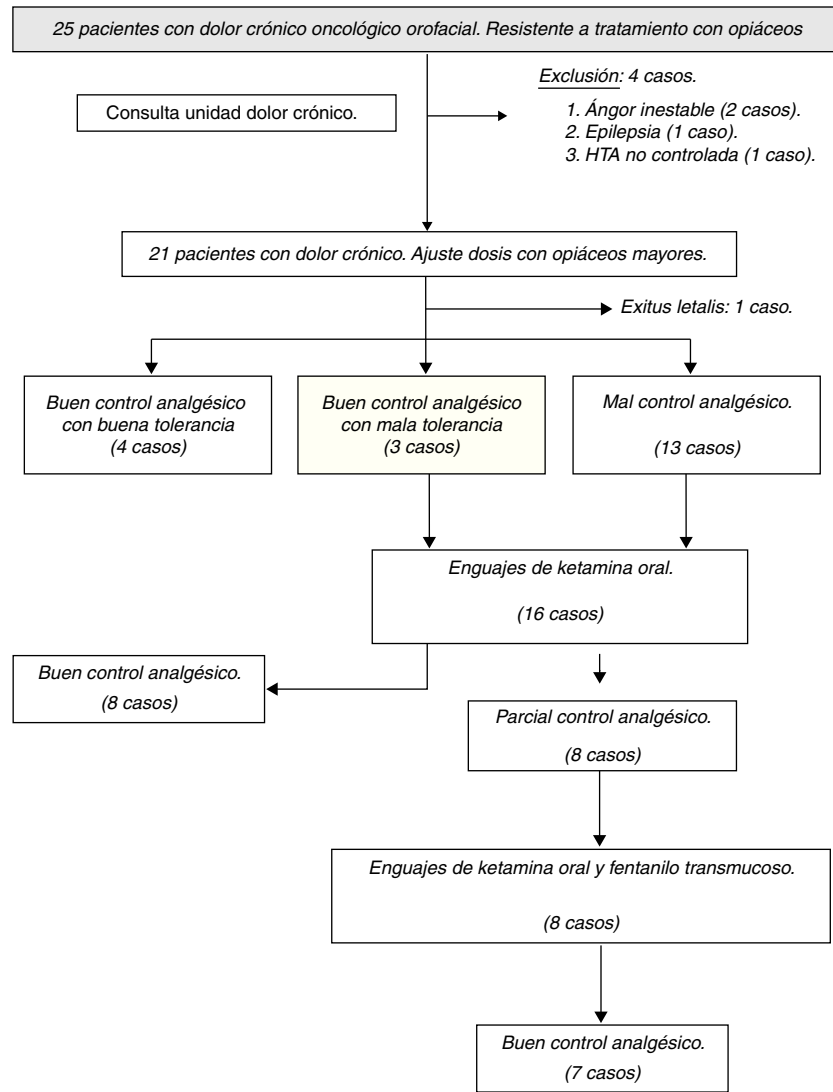


Figura 1 – Diagrama de flujo.

de KTM. La edad media de la cohorte fue de  $64,70 \pm 16,37$  años, con un predominio del sexo masculino (75%). Las principales características demográficas de la serie se muestran en la [tabla 2](#). Por el diseño del estudio, el dolor basal estimado mediante una EVA fue de alta intensidad, con unos valores de  $8,25 \pm 1,29$  (rango de 6-10). El consumo de analgésicos opiáceos de base al inicio del tratamiento con enjuagues de KTM o KTM+FENT fue de  $224 \pm 44$  mg de morfina oral, el cual se consiguió disminuir hasta  $153 \pm 41$  mg de morfina oral ( $p < 0,001$ ). La disminución del consumo de opiáceos se estimó en un 32%.

La tasa de éxito del empleo de enjuagues de KTM fue del 50% (8/16 pacientes). La asociación KTM+FENT obtuvo una tasa de éxito del 94,1% (15/16 pacientes). Con ambos tratamientos, el tiempo de inicio del efecto analgésico fue inferior a 10 min. La principal causa de fallo del enjuague de KTM fue la aparición de episodios de DIO. La asociación de KTM+FENT redujo el porcentaje de DIO predecible de un 75 a un 12,5% ( $p = 0,016$ ).

En la [figura 2](#) se exponen las variaciones del dolor a lo largo de 24 h y el dolor medio previo al inicio del tratamiento

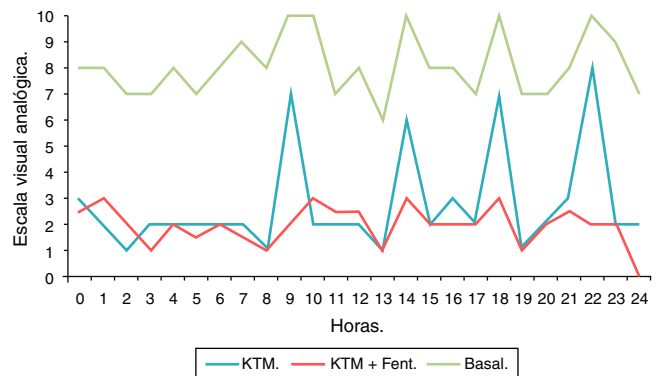


Figura 2 – Medición del dolor y episodios de dolor irruptivo oncológico mediante una escala visual analógica en función del tratamiento con enjuagues del clorhidrato de ketamina versus enjuagues del clorhidrato de ketamina y fentanilo transdérmico respecto al dolor basal al ingreso en la Unidad.

**Tabla 2 – Características demográficas de la serie de casos-clínicos**

N	Edad	Sexo	Tipo de neoplasia	RDT	QMT	Grado Mucositis	EVA	Tratamiento
1	58	Varón	Cáncer de pulmón	Sí	Sí	3	6	Oxicodona
2	27	Mujer	Leucemia mieloide	No	Sí	4	8	Tramadol
3	75	Varón	Cáncer de esófago	Sí	No	3	8	Fentanilo
4	77	Varón	Cáncer lingual	Sí	Sí	3	7	Fentanilo
5	77	Mujer	Cáncer de pulmón	Sí	Sí	3	9	Fentanilo
6	46	Varón	Cáncer de recto	No	Sí	3	9	Morfina
7	54	Varón	Cáncer de lengua	No	Sí	0	7	Fentanilo
8	76	Varón	Cáncer de lengua	No	Sí	0	8	Morfina
9	65	Varón	Cáncer de orofaringe	Sí	Sí	0	8	Morfina
10	68	Varón	Cáncer de lengua	Sí	Sí	3	10	Fentanilo
11	69	Varón	Cáncer de trigono	No	Sí	3	9	Fentanilo
12	38	Varón	Cáncer de lengua	Sí	Sí	1	10	Tapentadol
13	89	Varón	Cáncer de lengua	No	No	1	7	Fentanilo
14	59	Varón	Cáncer de orofaringe	Sí	Sí	2	10	Oxicodona
15	88	Mujer	Cáncer de lengua	No	No	1	9	Oxicodona
16	67	Varón	Cáncer de lengua	No	Sí	1	8	Morfina
17	61	Varón	Cáncer de lengua	Sí	Sí	2	9	Oxicodona
18	65	Mujer	Cáncer de orofaringe	Sí	Sí	1	10	Fentanilo
19	86	Mujer	Cáncer de lengua	No	No	0	7	Fentanilo
20	49	Varón	Cáncer de lengua	No	Sí	0	6	Oxicodona

EVA: medición del dolor basal mediante una escala visual analógica; Grado Mucositis: clasificación de grado de mucositis; N: número de caso; QMT: tratamiento con quimioterapia; RDT: tratamiento con radioterapia.

**Tabla 3 – Efectos adversos de las diferentes opciones de tratamiento**

Efectos adversos	Opiáceos	KTM	KTM+FENT	Total	p
N.º de casos	4	8	8	20	-
Estreñimiento	3 (75)	1 (12,5)	2 (25)	6	0,353
Somnolencia	4 (100)	2 (25)	3 (37,5)	9	0,361
Dificultad de concentración	3 (75)	1 (12,5)	2 (25)	6	0,353
Mareos	3 (75)	3 (37,5)	4 (50)	10	0,879
Náuseas o vómitos	4 (100)	1 (12,5)	2 (25)	7	0,170
Dispepsia	1 (25)	2 (25)	2 (25)	5	0,532
Sequedad de boca	2 (50)	2 (25)	2 (25)	6	0,899
Anorexia	4 (100)	4 (50)	1 (12,5)	9	0,361
Irritación cutánea	2 (50)	1 (12,5)	2 (25)	5	0,725
Euforia	0	2 (25)	3 (37,5)	5	0,806
Episodios de DIO					
≤ 1	0	1	7	8	0,016
> 1	4	7	1	12	
Total	26	19	23	68	0,213

Un paciente puede presentar más de un efecto adverso. Datos expresados en números de casos y tanto por ciento. Se contabilizan todos los efectos adversos acontecidos durante el periodo de seguimiento.

Análisis estadístico empleado, el test de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección de Yates o test de Fischer.

DIO: dolor irruptivo oncológico (no contabilizados como efectos adversos).

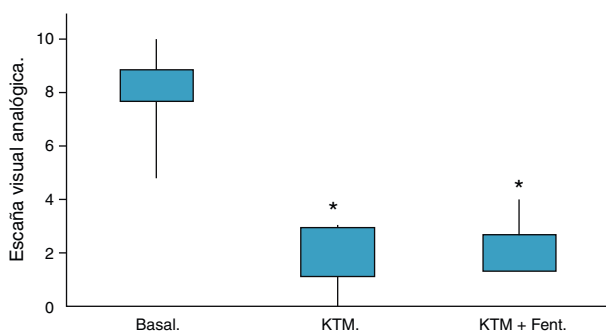
analgésico. La [figura 3](#) muestra la variación media con desviación estándar del tratamiento con enjuagues de KTM respecto a la asociación de enjuagues de KTM+FENT en los casos de DIO predecible ( $p < 0,001$ ).

Los efectos adversos fueron leves en su mayoría. La somnolencia, mareos, cuadros de émesis y el estreñimiento fueron los efectos adversos más frecuentes ([tabla 3](#)). Los pacientes considerados respondedores a tratamientos basados en opiáceos vía sistémica presentaron un mayor número de efectos adversos y un aumento progresivo de dosis pero sin diferencias estadísticamente significativas. Así el número de efectos adversos por paciente fue de 6,5; 2,3 y 2,8 en el grupo opiáceos, enjuagues de KTM y enjuagues de KTM+FENT de forma

respectiva. En los pacientes tratados con enjuagues de KTM y KTM+FENT el secundarismo más referido fue el mareo leve y temporal.

## Discusión

El principal hallazgo del presente trabajo es que los enjuagues con KTM poseen un muy rápido efecto analgésico y son altamente efectivos para el control del dolor en pacientes oncológicos de la cavidad bucal y en cuadros de mucositis, disminuyendo el dolor en reposo y durante actividades como comer, estornudar o bostezar. Se puede especular que



**Figura 3 – Medición del dolor según escala visual analógica en función del tratamiento con enjuagues del clorhidrato de ketamina versus enjuagues del clorhidrato de ketamina y fentanilo transdérmico. (\*diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ ).**

en determinados pacientes y circunstancias pudiera ser una opción de tratamiento en casos de algias orofaciales resistentes a diversos tratamientos, sin asociarse con efectos adversos significativos. El empleo pautado de los enjuagues de KTM durante varios meses conllevó una rápida disminución de la sintomatología, una importante mejora en la calidad de vida, un alto grado de satisfacción y una reducción en el consumo de analgésicos opiáceos y diversos fármacos neuromoduladores.

En nuestra serie, los enjuagues de KTM se comportan como un excelente analgésico de base con una buena tolerancia. Su principal desventaja es que en un porcentaje significativo de pacientes (50% de los casos) no controla los episodios de DIO. Este DIO constituye un problema clínico significativo que puede tener un enorme impacto sobre la calidad de vida del paciente al alterar el ciclo sueño-vigilia, sueño, la salud emocional, las relaciones personales y diversas actividades diarias<sup>16</sup>. En nuestros casos estas algias orofaciales eran *per se* una enfermedad grave y debilitante, al asociarse frecuentemente miedo a tragar, con la consiguiente pérdida de peso, desnutrición y alteración de la inmunomodulación. Así, en nuestra serie de casos, la administración de KTM+FENT se asoció con un excelente control de los episodios de DIO. Nuestras observaciones se hallan en concordancia con una serie de estudios epidemiológicos que indican que este tipo de fármacos puede ser la estrategia más adecuada para tratar los episodios de DIO predecibles<sup>4,17</sup>. El fentanilo es el único principio activo dentro de los ROO, y su principal indicación son los episodios de dolor oncológico predecible o impredecible con una duración de tiempo inferior a los 30-60 min.

Estas opciones de tratamiento conllevan una notable reducción de las dosis medias de antiinflamatorios y opiáceos de mantenimiento, con una posible rebaja de efectos secundarios tipo hemorragia digestiva, disfunción renal, epigastralgias, vómitos, estreñimiento y con un considerable ahorro económico. El coste del frasco de 100 ml de enjuague de KTM es inferior a los 15 €, mientras que el coste estimado de un tratamiento mensual con opiáceos de última generación tipo oxycodona-naloxona y tapentadol supera ampliamente los 200 €. Por otra parte, los pacientes reflejaron una alta satisfacción con la opción de disponer de una terapia que controlaba el dolor en 4-5 min.

El mecanismo de acción del efecto analgésico del enjuague de KTM no es bien conocido. Podría estar asociado a una absorción transmucosa de la ketamina o a degluciones involuntarias del enjuague. Clements et al. titulan los niveles plasmáticos de ketamina necesarios para obtener una acción analgésica tras bolo intravenoso en aproximadamente 100 ng/ml<sup>18</sup>. Los efectos analgésicos tras su administración oral se obtienen con un valor inferior a 40 ng/ml, presumiblemente debido a los niveles elevados de norketamina (160 ng/ml). Nosotros no realizamos medidas plasmáticas de los niveles de ketamina pero el estudio de Canbay<sup>19</sup> tras la administración de 40 mg en enjuague de encuentra concentraciones máximas de ketamina y norketamina de 16,16 y 11,43 ng/ml respectivamente. Estos bajos niveles sugieren que es poco probable que la absorción sistémica desempeñara un papel importante en la reducción del dolor y, por tanto, un efecto tópico *per se* es posible.

Parece más factible una correlación del efecto analgésico con el complejo NMDA. Las vías glutamérgicas están ampliamente involucradas en la neurotransmisión excitatoria, incluyendo la nocicepción. Los grupos de receptores del glutamato se encuentran en el sistema nervioso central y en las fibras nerviosas del tejido periférico<sup>20,21</sup> y, por tanto, el bloqueo a nivel periférico de los receptores puede ser una opción prometedora. No se puede descartar que el efecto analgésico y el bloqueo nerviosos, tipo anestésicos locales, de estas dosis subanestésicas sea por su actividad en diversos receptores opiáceos, monoaminérgicos, muscarínicos y canales iónicos de calcio y sodio<sup>22</sup>. El uso clínico de la KTM se limita debido a sus efectos adversos psicomiméticos y cardiovasculares tipo hipertensión arterial y taquicardia, aunque su incidencia disminuye de manera sustancial con el empleo de bajas dosis. En nuestra serie, el empleo de enjuagues de KTM no se asoció a efectos hemodinámicos, pero sí a unos leves y transitorios efectos psicomiméticos durante los primeros enjuagues. No hemos evidenciado la aparición de efectos gástricos, vesicales, renales ni hepáticos por su uso crónico.

Nuestros resultados están en consonancia con aquellos estudios publicados sobre el empleo de enjuagues de ketamina, y muestran una alta tasa de efectividad en diversas algias orofaciales. El grupo de Ryan et al.<sup>23</sup> presenta un trabajo retrospectivo de 8 pacientes con enjuague de ketamina para el tratamiento del dolor refractario por mucositis oral con una tasa de éxito de un 62%. Slatkin et al.<sup>24</sup> describen el uso con éxito de KTM tópica oral para el tratamiento del dolor en mucositis oral en una paciente en tratamiento radioterápico con carcinoma de lengua. Otros trabajos muestran resultados similares<sup>25</sup>.

La adecuada posología del enjuague de KTM no es conocida. En los casos expuestos por nosotros, la dosis utilizada de forma inicial es de 40 mg en cada enjuague, similar a los trabajos anteriormente referenciados (20 o 40 mg por enjuague). La asociación de KTM+FENT para las diversas actividades cotidianas, principalmente la masticación, conllevó en nuestra serie un mejor control del dolor en un subgrupo de pacientes con mejoría de la ingesta oral. Actualmente, no hemos iniciado una disminución de dosis para ver la mínima dosis eficaz, pero al ser las referenciadas en este trabajo efectivas y no registrar efectos secundarios, se optó por mantener estos regímenes. En futuros trabajos se debería determinar si el alivio

del dolor es dosis dependiente, las dosis óptimas y dilucidar la importancia de la matriz para su administración y si esta podría interferir con su efecto tóxico. Nosotros utilizamos una dilución en jarabe Ora-Sweet®, que contiene sacarosa 70%, glicerina 6% y sorbitol 5%, mientras otros autores han utilizado solución de saliva artificial y suero salino fisiológico.

## Conclusión

El enjuague de KTM para el tratamiento del dolor orofacial secundario a cáncer es una opción terapéutica eficaz, poco costosa y con pocos efectos secundarios. En los casos de presencia de episodios de DIO incidental, la asociación de KTM+FENT es una terapia más recomendable. Hacen falta más estudios para corroborar estos resultados y titular la dosis óptima por la escasa bibliografía publicada sobre esta terapia.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores firmantes declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Epstein JB, Hong C, Logan RM, Barasch A, Gordon SM, Oberle-Edwards L, et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18:1023-31.
- Epstein JB, Elad S, Eliav E, Jurevic R, Benoliel R. Orofacial pain in cancer: Part II—clinical perspectives and management. *J Dent Res*. 2007;86:506-18.
- Fischer DJ, Klasser GD, Epstein JB. Cancer and orofacial pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20:287-91.
- Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-81.
- González-Escalada J, Camba A, Casas A, Gascón P, Herruzos I, Núñez-Olarte JM, et al. Código de buena práctica para el control del dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18:98-117.
- Porta-Sales J, Garzón C, Julià J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:280-5.
- Gómez-Batiste J, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and characteristics in patients in Catalonia. *Spain J Pain Symptom Manage*. 2002;24:45-52.
- Davidson EM, Carlton SM. Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors. *Brain Res*. 1998;785:136-42.
- Zhu MM, Zhou QH, Zhu MH, Rong HB, Xu YM, Qian YN, et al. Effects of nebulized ketamine on allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in actively sensitized Brown-Norway rats. *J Inflamm*. 2007;4:10-26.
- Kronenberg R. Ketamine as an analgesic: Parental, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002;16:27-35.
- Vick P, Lamer T. Treatment of post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*. 2001;92:311-3.
- Yang C-Y, Wong C-S, Chang J-Y, Ho S-T. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth*. 1996;43:379-83.
- Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, Yanagida H, Morita S. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain*. 1998;75:391-4.
- Ayoglu H, Altunkaya H, Bayar A, Turan IO, Ozer Y, Ege A. The effect of intraarticular combinations of tramadol and ropivacaine with ketamine on postoperative pain after arthroscopic meniscectomy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130:307-12.
- Zhang GH, Min SS, Lee KS, Back SK, Yoon SJ, Yoon YW, et al. Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: Relevance to the decrease of spinal c-fos expression in rats. *Anesth Analg*. 2004;99:152-8.
- Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5:8-14.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapatat S, Gay M, Busch MA. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate and morphine sulfate immediate release. *Pain*. 2001;91:123-30.
- Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*. 1982;71:539-42.
- Chan L, Lee ML, Lo YL. Postoperative sore throat and ketamine gargle. *Br J Anaesth*. 2010;105:97.
- Carlton SM, Coggeshall RE. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Res*. 1999;820:63-70.
- Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE. Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res*. 1998;790:160-9.
- Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso F. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J Pain Sympt Manage*. 2000;19(1S):S7-15.
- Ryan AJ, Lin F, Atayee RS. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *J Palliat Med*. 2009;12:989-91.
- Slatkin NE, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain Med*. 2003;4:298-303.
- Rudra A, Ray S, Chatterjee S, Ahmed A, Ghosh S. Gargling with ketamine attenuates the postoperative sore throat. *Indian J Anaesth*. 2009;53:40-3.
- World Health Organization. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization; 1979. p. 15-22.