



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

**KETOROLACO VS KETOROLACO MAS KETAMINA PARA MANEJO DE
DOLOR POSOPERATORIO EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA BAJO
ANESTESIA GENERAL**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO
MAIRA SANTIAGO ZÚÑIGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN ANESTESIOLOGÍA

DR. JAVIER CANCINO ORTIZ
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. ADRIANA TORRES SALAS
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO-METODOLÓGICO

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD
2012-2015

Índice:

| | | |
|-------|---|----|
| I. | Antecedentes | 2 |
| II. | Justificación | 24 |
| III. | Planteamiento del problema | 25 |
| IV. | Objetivos | 27 |
| V. | Hipótesis | 28 |
| VI. | Material y métodos | 29 |
| VII. | Definición de términos | 35 |
| VIII. | Descripción general del estudio | 36 |
| IX. | Aspectos éticos | 38 |
| X. | Recursos humanos, físicos y financieros | 39 |
| XI. | Hallazgos | 40 |
| XII. | Discusión | 49 |
| XIII. | Conclusiones y recomendaciones | 51 |
| XIV. | Bibliografía | 52 |

I. ANTECEDENTES

En México cerca de 16 millones de personas utilizan los servicios de salud cada año. De este grupo cuatro millones serán hospitalizados. El 27% presenta una patología evidentemente quirúrgica, 21% a causa de salud reproductiva de la mujer, 8% por accidentes, 38% por causas no quirúrgicas ⁽¹⁾.

El 80% de los hospitalizados tendrá dolor moderado a severo en intensidad (en 20% será severo en intensidad). Esto plantea un reto, ya que deja clara la necesidad de crear estrategias basadas en la evidencia científica capaces de proporcionar a los enfermos un adecuado alivio del dolor ⁽¹⁾.

Resulta innecesario definir el dolor, ya que en mayor o menor medida, todos lo hemos experimentado en numerosas ocasiones. Sin embargo se suele utilizar la definición de la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP):

“El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión” (IASP).

La IASP define el dolor agudo como un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad ^(1,2).

El dolor posoperatorio es considerado como el máximo representante del dolor agudo, apareciendo como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la agresión directa o indirecta producida por un acto quirúrgico ⁽⁴⁾.

La definición de dolor posoperatorio resulta complicada debido a la gran cantidad de factores que participan en su producción. Se podría considerar como un dolor de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que incluye no solo el dolor debido a la técnica quirúrgica, sino también, el originado por la técnica anestésica, las

posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal ⁽²⁾. El control adecuado del dolor agudo postoperatorio constituye una de las piedras angulares para conseguir una recuperación quirúrgica postoperatoria acelerada, lo que en términos de gestión implica una disminución de los costes. Y desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbimortalidad ⁽³⁾.

Por otro lado, su manejo ineficaz se ha asociado con eventualidades potencialmente adversas y a estancias hospitalarias prolongadas (íleo, atelectasias, neumonía, tromboembolia, sangrado, alteraciones psicológicas, etc.) La búsqueda continua por parte de los anestesiólogos de un mejor tratamiento del dolor ha llevado a la asociación de diversos fármacos y/o técnicas, con mejores resultados que la monoterapia ⁽³⁾.

Una alternativa lógica de terapia es la analgesia preventiva, esto es el uso de fármacos previo a la incisión de una cirugía. Se ha evidenciado tanto en el laboratorio y en seres humanos, que luego del estímulo quirúrgico se producen fenómenos que tienden a mantener y a amplificar la respuesta sensitiva, conocidos como sensibilización periférica y central ⁽¹¹⁾.

El uso de fármacos antes de que estos fenómenos se establezcan disminuiría el dolor agudo posoperatorio. En un reciente meta-análisis, Ong et al, demostraron que tanto con anestésicos locales, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibidores de receptores NMDA se lograba obtener analgesia preventiva ⁽¹²⁾.

La técnica de elección para el manejo del dolor posoperatorio está basada en regímenes combinados, lo que es conocido como terapia multimodal ⁽⁹⁾. La razón de esta estrategia es proporcionar analgesia suficiente adicionando un segundo analgésico con el fin de lograr un efecto sinérgico entre ellos, sin requerir mayores dosis y así disminuir los efectos adversos de los mismos ⁽⁹⁾.

La anestesia general a diferencia de la anestesia regional no proporciona analgesia, ya que no previene la transmisión de impulsos nociceptivos desde el sitio de la cirugía a la médula espinal. Es por eso que la anestesia general requiere el uso de opioides para proporcionar analgesia durante el transanestésico, sin embargo, esto podría condicionar requerimientos importantes de opioides que resultarían en mayor sedación y depresión respiratoria en el período posquirúrgico ^(7, 9,10).

La suplementación con analgésicos de rescate pueden compensar ante una analgesia insuficiente, pero esto conlleva mayor presencia de efectos adversos. Si los receptores no son inhibidos a tiempo, el proceso de analgesia puede resultar en un complejo cambio conocido como Plasticidad neuronal, lo que a su vez resulta en una sensibilización central y dolor severo. Es por esto que un oportuno bloqueo de los receptores NMDA antes de la incisión podría beneficiar al paciente en el manejo del dolor y en hiperalgesia secundaria y resultar en un menor consumo de opioides y disminución de sus efectos adversos ^(9,10).

El manejo del dolor postoperatorio a menudo es limitado por los efectos adversos como náuseas y vómitos. El tratamiento adyuvante con un ahorrador de opioides, como la ketamina puede ser útil para proporcionar mejor analgesia con menos efectos adversos. Según un artículo de revisión de la revista Cochrane de 2010, se realizó una revisión de distintas bases de datos con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ketamina administrada en el período peri operatorio en el tratamiento del dolor en pacientes adultos.

Los estudios se identificaron en MEDLINE (1966 a 2004), EMBASE (1980 a 2004), la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (2004) y mediante búsquedas manuales en las listas de referencias de artículos de revisión y ensayos. El fabricante de la ketamina (Pfizer) proporcionó resultados de su base de datos interna, PARDLARS.

En esta revisión se incluyeron ensayos controlados aleatorios de pacientes adultos sometidos a cirugía, tratados con ketamina perioperatoria o placebo, estudios donde se administró ketamina además de un analgésico básico (como morfina o AINE) en un grupo de estudio, y se comparó con un grupo que recibió el mismo analgésico básico pero sin ketamina.

Treinta y siete ensayos fueron incluidos (2240 participantes). Se excluyeron dieciocho ensayos. Veintisiete de los 37 ensayos encontró que dosis subanestésicas de ketamina reducen los requerimientos de dosis analgésicas de rescate o la intensidad del dolor, o ambos. El análisis cuantitativo mostró que el tratamiento con ketamina redujo 24 horas la analgesia controlada por el paciente (PCA) con consumo de morfina y también náuseas o vómitos postoperatorios (NVPO). Los efectos adversos fueron leves o ausentes ⁽²⁸⁾.

Debido al desarrollo de técnicas anestésicas y quirúrgicas y la necesidad de reducir costos, cirugías como la colecistectomía laparoscópica se realizan ahora con estancia mínima hospital o en servicios ambulatorios. La intensidad del dolor postoperatorio y la aparición de náuseas o vómitos son los factores más importantes que causan hospitalarias prolongadas, y por lo tanto aumentan los costos. El uso de opioides, que proporcionan el control adecuado del dolor, está asociado con una alta incidencia de náuseas y vómitos, y esta asociación es dependiente de la dosis. Técnicas analgésicas recientes uso de analgésicos con diferentes mecanismos de acción para mejorar el alivio del dolor postoperatorio y reducir los requerimientos de opiáceos y opioides relacionados con efectos adversos. Los estudios sugieren que el uso de una dosis baja de S (+) - ketamina, un bloqueador no específico de los receptores NMDA, puede reducir la necesidad de opioides y los efectos adversos relacionados con los opioides.

Se realizó un estudio doble ciego aleatorizado en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el que se comparó la administración de dosis bajas de ketamina con placebo, en ambos grupos se administró ketorolaco.

En comparación con el grupo placebo, no hubo diferencias en las puntuaciones de dolor, los requisitos de opioides de rescate, y los efectos adversos relacionados con los opioides en la URPA y en 24 h después de la operación. Estos resultados difieren de los reportados en estudios anteriores, lo que demostró el efecto preventivo de la administración de dosis bajas de ketamina en cirugías abdominales y en cirugías laparoscópicas ginecológicas, así como su efecto preventivo durante la realización de prostatectomía radical y la cirugía abdominal mayor, medido como reducciones en las puntuaciones de dolor, consumo de analgésicos de rescate, o ambos ⁽²⁹⁾.

MARCO TEÓRICO

VÍAS DEL DOLOR

Se puede considerar que el dolor se conduce a lo largo de tres vías neuronales que transmiten estímulos de la periferia a la corteza cerebral. Las neuronas aferentes primarias se localizan en las raíces ganglionares posteriores, que se encuentran en el agujero vertebral de cada nivel medular ^(6, 18,21). Cada neurona tiene un axón único que se bifurca, enviando un extremo al tejido periférico que inerva y el otro al cuerno posterior de la médula. En el cuerno posterior, la neurona aferente primaria hace sinapsis con una segunda neurona cuyos axones cruzan la línea media y ascienden por el haz espinotalámico contra lateral hasta llegar al tálamo. La segunda neurona hace sinapsis en los núcleos del tálamo con una tercera neurona, que a su vez envía axones a través de la cápsula interna y la corona radiada a la circunvolución pos central de la corteza cerebral.

FISIOPATOLOGÍA

Los receptores que transmiten estímulos dolorosos se conocen como nociceptores. Se caracterizan por un umbral alto para la activación y codifica la intensidad de la estimulación, al aumentar la frecuencia de descarga de una

manera graduada. La mayor parte de los nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres que detectan calor, daño tisular mecánico y químico. Se describen varios tipos: 1) mecano receptores que responden al pellizco o piquete de un alfiler, 2) nociceptores silenciosos que sólo responden a la presencia de inflamación, y 3) nociceptores polimodales mecano térmicos, son los más numerosos y responden a lesión excesiva, extremos térmicos (más de 42 grados centígrados y menos de 18 grados centígrados) y halógenos. Estos incluyen bradicininas, histamina, serotonina, H⁺, K⁺, algunas prostaglandinas y ATP ^(8,18).

1. MEDIADORES QUÍMICOS DEL DOLOR

Varios neuropéptidos y aminoácidos funcionan como neurotransmisores de las neuronas aferentes en relación con el dolor. La mayor parte, si no todas las neuronas, contiene más de un neurotransmisor que es liberado de modo simultáneo. Los más importantes de estos péptidos son la sustancia P (sP) y el péptido con relación directa con la calcitonina (GCRP). La sustancia P es un péptido con 11 aminoácidos que es sintetizado y liberado por neuronas de primer orden, tanto en la periferia como en el cuerno posterior y que facilita la transmisión en las vías del dolor a través de la activación del receptor NK-1^(6,18).

En la periferia, las neuronas envían colaterales en estrecha relación con vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, folículos pilosos y células cebadas en la dermis. La sustancia P sensibiliza a los nociceptores, libera histamina de los gránulos de las células cebadas y serotonina (5-HT) de las plaquetas, al tiempo que es un potente vasodilatador y quimio táctico para los leucocitos ⁽²¹⁾.

Las neuronas liberadoras de sustancia P también inervan vísceras y envían fibras colaterales a los ganglios simpáticos paravertebrales. Por consiguiente, la estimulación intensa de las vísceras, puede originar la descarga directa simpática pos ganglionar ^(6, 18,21).

2. MODULACIÓN DEL DOLOR

La modulación del dolor se realiza a nivel periférico por medio de los nociceptores, en la médula o en las estructuras supra espinales ^(2,21).

A. HIPERALGESIA PRIMARIA

La sensibilización de los nociceptores resulta en disminución del umbral, aumento en la frecuencia de la respuesta a una misma intensidad del estímulo, disminución en la latencia de la respuesta y disparo espontáneo aún después de la suspensión del estímulo. Tal sensibilización ocurre sobre todo por lesión o aplicación de calor. La hiperalgesia primaria es mediada por la liberación de halógenos en los tejidos lesionados. La histamina es liberada por las células cebadas y plaquetas. La bradisinina se libera en los tejidos al activarse el factor XII y activa las terminaciones nerviosas libres mediante receptores específicos (B1 y B2) ⁽⁶⁾.

Las prostaglandinas se producen por daño tisular debido a la acción de la fosfolipasa A2, sobre los fosfolípidos liberados en la membrana celular, para formar ácido araquidónico. En seguida, la vía de la ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos, que a su vez se transforman en prostaciclina y prostaglandina E2 (PGE2). La PGE2 activa directamente las terminaciones nerviosas libres, mientras la prostaciclina potencia el edema producido por la bradisinina ⁽⁶⁾.

La vía de la lipooxigenasa convierte el ácido araquidónico en compuestos hidroperóxidos, los cuales se convierten de modo subsecuente en leucotrienos. Los fármacos como el ácido acetilsalicílico, acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) producen analgesia porque inhiben la ciclooxigenasa. El efecto analgésico de los corticoides tal vez es el resultado de la inhibición en la

producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la activación de la fosfolipasa A2 ^(1, 6, 18,21).

B. HIPERALGESIA SECUNDARIA

La inflamación neurógena también llamada hiperalgesia secundaria, juega también un papel importante en la sensibilización periférica por lesión. Se manifiesta por la respuesta triple de enrojecimiento alrededor del sitio de la lesión (rubor), edema tisular local y sensibilización al estímulo doloroso. La hiperalgesia secundaria se debe a una liberación antidrómica de sP en axones colaterales de neuronas aferentes primarias. La sustancia P libera histamina y 5-HT, produce vasodilatación, causa edema tisular e induce la formación de leucotrienos ⁽⁶⁾.

MECANISMO DEL DOLOR

El primer efecto de un traumatismo sobre la zona cutánea lesionada es la liberación de sustancias pro-inflamatorias, las prostaglandinas. Por otra parte, las células inflamatorias, como los mastocitos, macrófagos y polimorfo nucleares, liberan citoquinas que sensibilizan los nociceptores y refuerzan la despolarización de las fibras C. Es lo que se conoce como sensibilización periférica. El proceso inflamatorio resultante se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y la hiperalgesia, un estado funcional alterado del sistema nervioso en el cual la sensibilización de los nociceptores disminuye el umbral del dolor ⁽²⁾.

Estos procesos de sensibilización son asociados con cambios en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. La hiperalgesia primaria y secundaria ocurren, donde la primaria se refiere a la sensibilización dentro del área injuriada, mientras que la secundaria se refiere a la sensibilización del tejido adyacente injuriado. El mensaje doloroso es transmitido centralmente por las fibras aferentes amielínicas C y las mielínicas A-delta que terminan en neuronas

localizadas en la lámina I, II (sustancia gelatinosa), y cuerno dorsal de la médula espinal. En la región pre sináptica, algunos neuromedadores contribuyen a la despolarización de las neuronas de la médula espinal y transmisión de la información, permitiendo la integración del dolor a nivel central, fenómeno conocido como sensibilización central^(2, 6,21).

El impulso doloroso continúa hasta los centros superiores, a través de dos tipos de tractos, uno de conducción conocido como haz espinotalámico lateral, responsable del epicrítico y discriminativo que llega al núcleo ventroposterolateral del tálamo, alcanzando desde aquí la corteza cerebral; y el otro es reticular con múltiples sinapsis en la protuberancia, el sistema reticular, el tallo y los núcleos mediales talámicos, desde donde alcanza la corteza cerebral.

La ketamina es un fármaco utilizado desde hace más de 40 años y en la actualidad su uso como inductor en una anestesia general es bastante reducido. Una de las razones para no utilizarla se debe a la incidencia de pesadillas y alucinaciones en el posoperatorio. Sin embargo, indicada en dosis bajas, no se presentarían este tipo de eventos⁽¹²⁾. La ketamina en dosis bajas (0.1 a 0.2 mg/kg IV) ha demostrado ser útil tanto en combinación con anestésicos locales como con opioides, demostrando en ambos casos ser efectiva⁽¹³⁾.

El uso de ketamina a dosis bajas para el manejo del dolor posoperatorio, es utilizada para disminuir los requerimientos de opioides durante el transanestésico lo cual también contribuye a reducir la aparición de hiperalgesia inducida por opioides⁽⁵⁾. El desarrollo de tolerancia a opioides representa un reto en el manejo del dolor posoperatorio y dolor crónico. La tolerancia a opioides es clásicamente definida como una reducción progresiva de su efecto analgésico, lo cual explica la necesidad de dosis mayores para alcanzar el mismo efecto farmacológico^(8,9). Grandes dosis de opioides durante el transanestésico representarán dificultad para el despertar del paciente y aún en el área de

recuperación, la sedación que causa, es un factor que se debe considerar para evitar accidentes durante el mismo ^(9,10).

Algunos tipos de dolor como el neuropático, puede ser refractario al uso de opioides. Es por eso que en los últimos años numerosos estudios han descrito el uso de antagonistas de los receptores N-metil D aspartato (NMDA) para el tratamiento del dolor refractario ⁽⁸⁾.

La ketamina al ser un antagonista directo de los receptores NMDA, actúa impidiendo la sensibilización central, logrando así una significativa disminución del dolor agudo posoperatorio ⁽¹²⁾.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

En la escala visual analógica (EVA) la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm. En uno de los extremos consta la frase de “no dolor” y en el extremo opuesto “el peor dolor imaginable”. La distancia en centímetros desde el punto de «no dolor» a la marcada por el paciente representa la intensidad del dolor. Puede disponer o no de marcas cada centímetro, aunque para algunos autores la presencia de estas marcas disminuye su precisión ^(6,21).

Para algunos autores tiene ventajas con respecto a otras. Es una herramienta válida, fácilmente comprensible, correlaciona bien con la escala numérica verbal. Los resultados de las mediciones deben considerarse con un error de ± 2 mm. Por otro lado tiene algunas desventajas: se necesita que el paciente tenga buena coordinación motora y visual, por lo que tiene limitaciones en el paciente anciano, con alteraciones visuales y en el paciente sedado ^(3, 4,7).

Para algunos autores, la forma en la que se presenta al paciente, ya sea horizontal o vertical, no afecta el resultado. Para otros, una escala vertical presenta menores dificultades de interpretación para los adultos mayores, porque les recuerda a un termómetro. Un valor inferior a 4 en la EVA significa

dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4 y 6 implica la presencia de dolor moderado-grave, y un valor superior a 6 implica la presencia de un dolor muy intenso. En algunos estudios definen la presencia de Dolor cuando la EVA es mayor a 3^(2,21).

La cuantificación confiable del dolor ayuda a determinar la terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, esto es un reto porque el dolor es una experiencia subjetiva influida por variables psicológicas, culturales y de otro tipo. La escala visual análoga (EVA) y el Cuestionario de Dolor McGill (McGuill Pain Questionnaire) son los más utilizados. La EVA consta de una línea horizontal de 10 cm, marcada con “sin dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro. Al paciente se le pide que marque sobre esta línea donde se encuentra la intensidad de su dolor. La distancia de “sin dolor” a la marca numérica del paciente cuantifica el dolor. La EVA es un método simple, eficiente y muy poco intrusivo, que se correlaciona bien con otros métodos confiables ^(18,19).

El cuestionario del Dolor McGill es una lista de palabras que describe síntomas. Este cuestionario intenta definir al dolor en tres dimensiones principales: 1) sensitivo-discriminativo (vías nociceptivas), 2) motivacional-afectivo (estructuras reticular y límbica) y 3) evaluación cognoscitiva (corteza cerebral). Contiene 20 grupos de palabras descriptivas que a su vez están integrados en cuatro grandes grupos: 1) 10 sensitivas, 2) 5 afectivas, 3) una evolutiva y 4) cuatro diversas. El paciente selecciona los grupos que se aplican a su dolor y circula las palabras de cada grupo que mejor describen el dolor. Las palabras de cada clase tienen un valor dependiendo de la intensidad del dolor. Así, se construye un índice del grado de dolor derivado de las palabras escogidas y la puntuación también puede analizarse en cada dimensión (sensitiva, afectiva, evaluativa y diversas). El MPQ es confiable y puede realizarse en 5 a 15 minutos ^(18,19).

La utilización de la escalera analgésica sugerida por la OMS propone una correlación entre la escala visual análoga (EVA, usando una regla de 10 cm) y la

escala verbal análoga (EVERA, categorizando el dolor en leve, moderado y severo). En el contexto específico del dolor posoperatorio a una EVA de 1 a 4, corresponde una categoría de dolor leve, de 5 a 7, dolor moderado y 8 a 10 dolor severo. Bajo este marco se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

- I) El dolor leve (EVA 1 a 4) puede ser tratado satisfactoriamente únicamente con analgésicos no opioides.
- II) El dolor moderado (EVA 5 a 7) puede ser tratado con analgésicos opioides con efecto techo (ya sea en bolo o en infusión continua), solos o en combinación con analgésicos no opioides y con adyuvantes.
- III) El dolor severo (EVA 8 a 10) puede ser tratado con opioides potentes (ya sea en infusión continua o con PCA, y/o técnicas de anestesia regional) solos o en combinación, con analgésicos no opioides y con adyuvantes.

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

El mecanismo de acción se debe a la inhibición periférica y central de la ciclooxigenasa (COX) y disminución de la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se han descrito dos isoenzimas, COX-1 constitutiva, responsable de la agregación plaquetaria, hemostasia y protección de la mucosa gástrica, pero que también aumenta 2-4 veces en el proceso inicial inflamatorio y en el líquido sinovial de procesos crónicos como la artritis reumatoide y COX-2 inducida, causante de dolor (al aumentar 20-80 veces en la inflamación), fiebre y carcinogénesis (por facilitar la invasión tumoral, angiogénesis y las metástasis). Sin embargo, ambas formas son constitutivas en el ganglio de raíz dorsal y en la sustancia gris de la médula espinal ^(14, 15, 16,24).

Por ello, aunque la administración espinal de inhibidores de la COX-1 no se ha mostrado eficaz, los fármacos inhibidores de la COX-2 (coxib) sí pueden jugar un papel importante en la sensibilización central y en el efecto anti-hiperalgésico al bloquear la forma constitutiva a nivel medular y disminuir la producción central de prostaglandina E-2. Si bien los fármacos Coxib presentan un menor riesgo hemorrágico gastrointestinal y un nulo efecto sobre la función plaquetaria, no

está demostrado que reduzcan las complicaciones renales (hipertensión, edema y nefrotoxicidad) y los efectos sobre la osteogénesis son aún controvertidos con respecto a los AINES no selectivos.

Ketorolaco

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINES ampliamente utilizados como el naproxeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y 3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINES.

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción, vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del

ketorolaco. El inicio de la analgesia se observa 30 minutos después de la administración, cualquiera que sea la presentación utilizada; alcanzando su pico máximo alrededor de la primera y segunda hora en uso intravenoso e intramuscular.

En cuanto a su distribución, ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%). En los pacientes con hepatopatías la vida media del fármaco se incrementa, por lo que es necesario ajuste de la pauta de dosificación. La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%).

El hecho de que en su mayoría el fármaco se excrete sin cambio y los posibles efectos adversos a nivel renal, sustentan la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y geriátricos, además de estar contraindicado para aquellos que padecen insuficiencia renal moderada o severa, con depuración menor de 30 ml/min.

El ketorolaco es un antiinflamatorio con gran poder analgésico equiparable a meperidina e incluso morfina, pero con efecto techo terapéutico. Se absorbe bien vía oral, intramuscular, intravenosa y tópica ocular, se une a proteínas plasmáticas en un 99% y se elimina vía renal como fármaco activo y metabolitos. Es muy útil en dolor posoperatorio, de tipo cólico renal y espástico vesical en cirugía infantil. Las dosis recomendadas son 10 mg vía oral o 30 mg parenteral, con una duración máxima de 5 y 2 días respectivamente. Sus principales efectos adversos son dispepsias y náuseas, aunque debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hemorragias digestivas. Un estudio multicéntrico Europeo, comparando ketorolaco con ketoprofeno y naproxeno de uso

posoperatorio (5 días), evaluó el riesgo de éxitus (0.17%), sangrado quirúrgico (1.04%), insuficiencia renal aguda (0.09%) y reacciones alérgicas (0.12%) sobre 11.245 pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre ellos. Se han descubierto recientemente el papel del óxido nítrico (ON) en el proceso nociceptivo, debido a la modulación espinal del proceso excitador neuronal a través de múltiples mecanismos, especialmente estimulando la formación de GMP-c. Esto ha llevado a su combinación con paracetamol y otros AINES en forma de analgésicos liberadores de ON, con una eficacia similar al fármaco original pero sin toxicidad hepática ni gastrointestinal debido al efecto protector del ON sobre la mucosa gástrica y los hepatocitos ^(14,24).

Es un hecho comprobado que los AINES son eficaces en el tratamiento posoperatorio del dolor moderado a severo, pero está por corroborar lo que las recientes revisiones sistemáticas sugieren: que pueden ser tan eficaces como los opioides.

La efectividad de los AINES en el alivio del dolor y en la reducción del consumo de opioides del período posoperatorio ha sido bien documentada. En una revisión sistematizada, se ha sugerido que la eficacia de los AINES administrados como monoterapia para el manejo del dolor posoperatorio posiblemente sea dependiente del tipo de la extensión y el tipo de la cirugía realizada. Se sugiere que su empleo en combinación con paracetamol disminuye la intensidad del dolor y del consumo de opioides. No obstante a su eficacia en el manejo del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos, sus potenciales efectos adversos han condicionado que su empleo sea cauteloso. En el contexto peri operatorio, el ayuno prolongado y la hipovolemia son factores que posiblemente favorezcan la ocurrencia de gastropatía y nefropatía asociada a su consumo.

En el adulto mayor, el riesgo de sangrado tras la administración de AINES se incrementa al 3-4%, en los mayores de 60 años y en los que tiene historia de sangrado previo en riesgo aumenta al 9%. Diversos grupos de consenso sugieren lo siguiente: 1) No se recomienda la administración de dos fármacos del mismo grupo o farmacodinamia similar, 2) los AINES disponibles actualmente no

son eficaces en el control del dolor severo, 3) se sugiere evitar su empleo en enfermos con nosologías que incrementen el riesgo de presentación de efectos adversos (historia de IAM, coagulopatías, alteraciones plaquetarias, sangrado, úlceras gástricas o alteraciones renales).

OPIOIDES

Respecto a la analgesia perioperatoria con opioides debemos considerar que la terapéutica requiere individualización. Se ha sugerido que la dosis analgésica óptima es aquella con la que se obtenga analgesia. Dado que los agonistas MOR carecen de techo farmacológico, se ha propuesto que las dosis puedan ajustarse a la alza en caso de ser necesario. Dosis excesivas o mayores a las requeridas para el alivio del dolor o administradas en ausencia de dolor favorecen la aparición de efectos adversos. Su empleo por vía epidural para el control del dolor posoperatorio presenta mayor eficacia y menores efectos adversos en comparación con la vía endovenosa. Se ha propuesto que su administración epidural en combinación con anestésicos locales es más efectiva ^(14,15).

Tramadol

El tramadol es un opioide sintético con una afinidad débil por el receptor mu (6,000 veces menor que la morfina) y también por los receptores kappa, épsilon y delta, que presenta un mecanismo no opioide como es la inhibición de la recaptación de serotonina y adrenalina, y ligeras propiedades como anestésico local periférico. Produce un número menor de efectos secundarios, destacando entre ellos, las náuseas, debido a su menor potencia respecto a morfina y posee un metabolito activo (M1-mono-O-desmetil tramadol) con mayor afinidad por los receptores opioides que el compuesto original, por lo que contribuye al efecto global anestésico. Se ha demostrado su utilidad en una gran variedad de procesos con dolor moderado, recomendándose una dosis de 100 mg cada 8 horas intravenoso en el periodo posoperatorio ^(4,14).

ADYUVANTES

Los adyuvantes se suelen utilizar como analgesia preventiva, especialmente en el pre quirúrgico, para prevenir el establecimiento de sensibilización central y periférica del dolor. También se utiliza en pacientes con dolor crónico. Es importante conocer la historia de medicamentos que ha recibido el paciente y las dosis administradas ya que un paciente que, por ejemplo, haya consumido altas dosis de opioides en un período largo de tiempo, presentará tolerancia a los efectos de la analgesia administrada durante el transquirúrgico. Así mismo, puede presentar síndrome de abstinencia si las dosis administradas son inadecuadas. El uso de adyuvantes (como ser anticonvulsivantes o antidepresivos) para el tratamiento del dolor crónico debe ser considerado, especialmente en el dolor neuropático. De todas maneras, el tratamiento del dolor en estos pacientes debe ser discutido en equipo multidisciplinario.

ANALGESIA PREVENTIVA

El concepto de analgesia preventiva surge en el contexto de la anestesia oncoquirúrgica a finales de la década de los 80's, y aparentemente su autoría corresponde al Instituto de Oncología P. A. Herzen. La analgesia preventiva se define como la administración de un fármaco o realización de una intervención que sean capaces de inhibir o bloquear la respuesta dolorosa (nocicepción) con la finalidad de prevenir el dolor asociado a un procedimiento quirúrgico durante el tiempo que dure la recuperación del enfermo (desde el final de la cirugía hasta semanas después de la misma. El objetivo de la analgesia preventiva es disminuir el dolor con la finalidad de reducir tanto consumo de analgésicos en el posoperatorio como la frecuencia de efectos adversos asociados al consumo de fármacos y promover el retorno temprano a las actividades cotidianas. La analgesia preventiva se basa en estudios neurofisiológicos que sugieren que el estímulo nociceptivo promueve la presencia de la sensibilización central y

periférica, induce una hiperexcitabilidad de la membrana neuronal (fenómeno de wind-up), y favorece los mecanismos que originan la plasticidad neuronal, promoviendo como hipótesis, que la modulación del estímulo nociceptivo puede evitar la generación de dichas respuestas membranales^(18,19).

En este sentido, se ha documentado que la estimulación repetitiva de las fibras aferentes primarias tipo C modifica la excitabilidad neuronal promoviendo una respuesta exagerada a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) o no dolorosos (alodinia). Dichas eventualidades posiblemente sean moduladas por la liberación espinal de glutamato y la activación de los receptores NMDA. La activación de los receptores NMDA incrementa el calcio intracelular promoviendo la formación de diversas sustancias como prostaglandinas y óxido nítrico. Ambas sustancias favorecen a su vez la hiperexcitabilidad neuronal por su incremento en la liberación de neurotransmisores y disminución del umbral membranar. Se ha propuesto que dichos mecanismos periféricos involucran a múltiples sustancias nociceptivas, en especial, las prostaglandinas, y éstas pueden ser moduladas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos ^(14, 15,16).

Existen dos conceptos sobre la prevención del dolor posoperatorio y que se relacionan con el momento de la aplicación: 1) antes del inicio de la cirugía (preemptive analgesia), o bien antes de que inicie el dolor (preventive analgesia). La diferencia entre ambas estrategias es ambigua y el concepto debe ser unificado como preventive analgesia. Los estudios sobre la analgesia preventiva evalúan la efectividad comparativa de una intervención analgésica antes, durante o después de la cirugía.

La gran diversidad de fármacos y de métodos de investigación condicionan que sea difícil la realización de un estudio meta analítico que identifique las mejores estrategias para proporcionar analgesia preventiva. Con la finalidad de reducir eventualidades como la hiperalgesia primaria, secundaria y la alodinia que se encuentran en el sitio de la herida quirúrgica y en su periferia cercana, se deben

considerar los mecanismos responsables de su producción. Diversos estudios han utilizado la ketamina con la finalidad de modular la respuesta hiperalgésica resultante de la expresión de los receptores NMDA.

Otros con la finalidad de modular la expresión de prostanoïdes han evaluado la acción de los antiinflamatorios no selectivos. Otros más con la finalidad de modular la conductancia membranal han evaluado la acción de los anestésicos locales. A finales de la década de los ochenta el Instituto de Oncología P. A. Herzen documenta un protocolo utilizado en 522 casos y en donde se agrega un antiinflamatorio sistémico a la medicación pre anestésica (ketorolaco, ketoprofeno, aspisol).

En una revisión sistematizada de la literatura se evaluó el efecto de los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano, magnesio) para disminuir el consumo de opioides y disminuir el dolor asociado a la cirugía después de la administración del fármaco y por un tiempo mayor a su duración de acción. En este estudio se identificó que el consumo opioide y la reducción de la intensidad del dolor se mantuvo por 5 vidas medias del medicamento examinado. Se identificó que la analgesia preventiva se obtiene en 67% de los casos con ketamina y en 58% con dextrometorfano⁽¹⁾.

El uso de gabapentinoides se fundamenta en la modulación periférica de los canales de calcio y nivel central por los receptores NMDA con la finalidad de incidir en la presencia de la sensibilización. Los resultados de estudios nivel II-III sugieren que disminuye el consumo de opioides y mejoran el dolor posoperatorio. El uso de antagonistas alfa-2 adrenérgicos como clonidina o dexmedetomidina también ha sido propuesto con la finalidad de modular tanto la sensibilización periférica como la central. En forma comparativa contra control, la clonidina disminuyó el dolor 3 puntos de EVA a la primera hora y 2 en la segunda (1, 18).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

KETAMINA

La ketamina es un agente anestésico no volátil que se introdujo en la práctica clínica en el año 1970. Hoy se utiliza frecuentemente como agente de inducción en pacientes pediátricos. La ketamina es un derivado liposoluble de la fenciclidina ^(20,21).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción de la ketamina a nivel molecular permanecen desconocidos. La ketamina parece deprimir selectivamente la función normal de asociación del córtex y tálamo, mientras aumenta la actividad del sistema límbico. Se sugiere un mecanismo que involucra a los receptores opiáceos por la reversión de los efectos de la ketamina por la naloxona. También pueden estar involucrados los receptores de la serotonina, noradrenalina, y muscarínicos de la acetilcolina ^(20, 21,22).

FARMACODINAMIA

La ketamina es un potente agente hipnótico y analgésico. La ketamina produce un estado de inconsciencia llamado "anestesia disociativa" caracterizado por el mantenimiento de los reflejos (p.e. de la tos y corneal) y movimientos coordinados pero no conscientes. Los pacientes anestesiados con ketamina frecuentemente se quedan con los ojos abiertos y parecen estar en un estado cataléptico. La analgesia que produce es profunda pero la amnesia puede ser incompleta. La ketamina produce un aumento importante de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de O₂ y presión intraocular. El efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular se

manifiesta por un aumento de la presión arterial sistólica de 20-40 mmHg, aumento de la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y consumo de O₂. También se elevan las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos son secundarios a un aumento de la actividad simpática. La ketamina tiene paradójicamente un efecto depresor miocárdico directo que puede llegar a ser clínicamente evidente en pacientes en estado crítico (p.e. en pacientes hipovolémicos traumatizados, o pacientes con permanencia prolongada en UCI). La repetición de las dosis produce progresivamente menor estimulación hemodinámica con cada dosis. La ketamina tiene un efecto mínimo sobre la función respiratoria, aunque una apnea transitoria (duración < 5 min.) puede verse después de administrar dosis de intubación. La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial que mejora la compliancia pulmonar en pacientes anestesiados.

Después de un bolus IV, la ketamina produce anestesia quirúrgica en 30-60 segundos. El despertar aparece en 10-15 minutos. La inconsciencia aparece dentro de los 5 minutos de la inyección IM con un efecto pico que aparece después de 20 minutos. Una dosis oral produce máxima sedación en 20-45 minutos.

La ketamina puede administrarse IV, IM, rectal, u oralmente. La dosis normal de inducción es de 0.5-2.0 mg/kg IV o 4-10 mg/kg/IM. Para el mantenimiento de la anestesia se utiliza a dosis de 30-90 µg/kg/min, y a dosis de 10-20µg/kg/min para producir sedación consciente. Las dosis deben ser reducidas en pacientes ancianos. La ketamina está disponible en una solución acuosa de 10 mg/ml, 50 mg/ml. La ketamina es compatible con el suero salino o soluciones de dextrosa. La ketamina es administrada normalmente en unión de una benzodiacepina para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de delirio. La administración anterior de benzodiacepinas o N₂O puede disminuir los efectos estimulantes cardiovasculares de la ketamina. La ketamina se administra con frecuencia conjuntamente con un antisialagogo ^(20, 24,26).

REACCIONES ADVERSAS

El efecto adverso más destacado que aparece por el uso de la ketamina es un fenómeno conocido como delirio de emergencia. Este ocurre después de algunas horas de la anestesia con ketamina y se manifiesta con confusión, ilusiones y temor. La incidencia de estas reacciones en adultos es del 10-30%, pero es mucho más bajo en la población pediátrica (edad < 16 años). Las grandes dosis de ketamina se asocian con una mayor incidencia de reacciones. El uso repetido de la ketamina produce progresivamente menos reacciones.

Las mujeres y los pacientes con historia de alteraciones psiquiátricas tienen más probabilidad de experimentar el delirio. Las benzodiazepinas se utilizan para disminuir la frecuencia y la severidad de estas reacciones. El lagrimeo y excesiva salivación son efectos secundarios comunes por el uso de la ketamina. Puede desarrollarse tolerancia a los efectos hipnóticos de la ketamina después del uso repetido en cortos periodos de tiempo. La ketamina no se conoce que produzca hipertermia maligna ni sea potencialmente liberador de histamina.

Es un agente anestésico que a dosis altas (0.7-2.2 mcg/kg) provoca pérdida de la conciencia, con una duración de acción de 10-15 minutos, finalizando ésta por redistribución cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas inferiores a 0.5 mcg/kg. A concentraciones plasmáticas bajas 100-150 ng/kg posee una gran potencia analgésica sin efectos anestésicos disociativos. Actúa en todo el organismo a nivel de receptores muscarínicos, nicotínicos, bloqueo de canales de calcio voltaje dependientes; interactúa con receptores opiáceos μ , σ y κ , con receptores monoaminérgicos, pero los efectos clínicos que se observan con concentraciones plasmáticas subanestésicas se deben al bloqueo no competitivo del sitio de unión de la fenciclidina en el receptor NMDA cuando éste se halla abierto ^(20,27).

II. JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es poder contar con un elemento más en la terapia multimodal en el manejo del dolor posoperatorio que está enfocado en la prevención del mismo, con el objetivo de minimizar el malestar del paciente, logrando así una pronta recuperación y disminuir la morbimortalidad, lo cual tendría impacto en la satisfacción del paciente y disminución de la estancia hospitalaria, reduciendo costos.

Es por eso, que se pretende incluir un fármaco que existe dentro de la institución el cual no ha sido utilizado con esta finalidad y podría proveer grandes beneficios.

Debido a que la colecistectomía laparoscópica es uno de los procedimientos que se realiza con más frecuencia en este Hospital, resulta factible realizar este estudio dentro de esta institución.

Existen estudios que demuestran que la mayor efectividad analgésica observada con ketamina es con su administración preincisional, lo que confirma que la analgesia preventiva es la técnica de elección, ya que está demostrado de esta manera se evita la sensibilización central. Una vez que se presenta ésta, el manejo del dolor resulta más difícil y representa requerimientos de dosis mayores de analgésicos y por lo tanto mayores efectos adversos.

Para poder lograr un manejo adecuado del dolor posoperatorio y alcanzar los objetivos, es necesario primero familiarizar al personal encargado del paciente en el periodo posoperatorio con el mecanismo de producción del dolor, y las escalas para su evaluación así como su correlación con la terapéutica correspondiente de cada paciente y establecer una adecuada comunicación con el paciente.

Las dosis utilizadas en este estudio son las más empleadas en los ensayos clínicos (0.15 a 0.2 mg/kg de peso) las cuales no se han relacionado con efectos anestésicos disociativos y mínimos efectos adversos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ketamina es un fármaco inductor que actualmente ha sido poco utilizado por la presencia de sus efectos adversos, sin embargo su uso en dosis bajas, ha demostrado ser útil en la prevención del dolor posoperatorio sin presentar estos efectos en pacientes que son sometidos a cirugías de mínima invasión bajo anestesia general, lo cual se reporta en diversos estudios que demuestran que su uso durante la inducción, es decir, previo al acto quirúrgico, mejora significativamente su efecto analgésico.

La colecistectomía laparoscópica, tratamiento de elección para la litiasis vesicular sintomática, es la cirugía de mínima invasión que se realiza con más frecuencia en todo el mundo. Hoy en día, en el Hospital General de Pachuca, este tipo de cirugía representa uno de los procedimientos que se realizan con mayor frecuencia debido a que presenta una menor manipulación de los tejidos y herida quirúrgicas pequeñas que condicionan que la respuesta metabólica al trauma quirúrgico sea moderada, resultando en una mejor recuperación, menor estancia hospitalaria e incorporación laboral temprana, con beneficios estéticos y un impacto positivo en la relación costo beneficio.

Es por eso, que el manejo del dolor posoperatorio tiene un papel importante ya que al tener como finalidad minimizar el malestar del paciente, facilita su recuperación al permitir la movilización y evitar complicaciones.

Sin embargo, diversos estudios demuestran que más del 50% de los pacientes que presentan dolor posoperatorio son tratados insuficientemente, esto puede ser debido a la falta de formación en los profesionales encargados del paciente en el periodo posoperatorio, por medicación insuficiente, comunicación inadecuada entre el personal encargado del paciente y el paciente, retraso en el inicio del manejo del dolor, falta de individualización del manejo, vías de

administración inadecuadas y uso de fármacos inadecuados o dosis insuficientes.

El dolor posoperatorio, al ser considerado de moderado a severo requiere de un manejo multimodal, lo cual se logra inhibiendo la transmisión de las diferentes vías del dolor, mediante fármacos que actúen a diferentes niveles, disminuyendo los requerimientos de opioides y otros analgésicos, evitando sus efectos adversos. Es importante el uso de estos fármacos previo a la incisión ya que está demostrado que de esta manera se logra un mayor control del dolor.

El uso de antagonistas no competitivos de los receptores de NMDA como la ketamina es una de las herramientas disponibles para el manejo del dolor posoperatorio administrado en dosis bajas (0.15-0.2 mg/kg) por vía intravenosa en pacientes que son sometidos a cirugías bajo anestesia general balanceada, con cambios hemodinámicos poco significativos durante el transanestésico y mínimos efectos anestésicos disociativos en el posoperatorio.

La terapia combinada o multimodal es la técnica de elección para el manejo del dolor posoperatorio. En este trabajo de investigación se compara el efecto de dosis bajas de ketamina intravenosa más ketorolaco previo a la incisión, con ketorolaco con el fin de determinar la efectividad analgésica posoperatoria de este fármaco.

De acuerdo a estos preceptos se planteó la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la efectividad de dosis bajas de ketamina más ketorolaco comparado con ketorolaco preincisional para analgesia posoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general balanceada?

IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la analgesia posoperatoria con dosis bajas de ketamina más ketorolaco comparado con ketorolaco por vía intravenosa en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cuantificar el grado de analgesia posoperatoria con la administración de dosis bajas de ketamina más ketorolaco comparado con ketorolaco mediante la Escala Visual Análoga (EVA)
2. Cuantificar el grado de analgesia posoperatoria con la administración de dosis bajas de ketamina más ketorolaco comparado con ketorolaco mediante la Escala Verbal Análoga (EVERA)
3. Identificar los cambios hemodinámicos con dosis bajas de ketamina más ketorolaco
4. Identificar los cambios hemodinámicos con ketorolaco
5. Identificar la presencia de efectos adversos con dosis bajas de ketamina
6. Identificar la presencia de efectos adversos de ketorolaco

V. HIPÓTESIS

Ha Dosis bajas de ketamina más ketorolaco preincisional proporciona mayor analgesia posoperatoria comparado con ketorolaco.

Ho Dosis bajas de ketamina más ketorolaco preincisional no proporciona mayor analgesia posoperatoria comparado con ketorolaco.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1.- Lugar donde se realiza la investigación: el presente estudio se realizará en el Hospital General de Pachuca, del Estado de Hidalgo, de segundo nivel de atención, en el Servicio de Anestesiología durante todos los turnos.

VI.2.- Diseño del estudio: Es un ensayo clínico, aleatorizado, comparativo.

VI.3.- Ubicación espacio temporal

Lugar: la investigación se realizará en el área de quirófanos del Hospital General de Pachuca.

Tiempo: el inicio de la investigación dependerá de la aprobación del proyecto.

Persona: Todos los pacientes sometidos a colecistectomías laparoscópicas y que cumplan con todos los criterios de inclusión.

VI.4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Que acepte participar en el estudio y firme consentimiento informado.
- Estado físico ASA I-II
- Edad entre 18 – 50 años
- Peso 60-80 kg
- Que requieran anestesia general balanceada
- Que sean sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva
- Que cuente con estudios de laboratorio dentro de parámetros normales
- Ayuno a sólidos de más de 8 horas

Criterios de exclusión

- Que no acepte participar en el estudio
- Presencia de dolor crónico
- Uso crónico de opioides
- Estado físico ASA III, IV, V, VI.
- Paciente menor de 18 años y mayor de 50 años
- Paciente que tenga contraindicación para anestesia general
- Peso mayor a 80kg o menor de 50kg.
- Paciente que no cuente con ayuno completo
- Paciente con trastorno depresivo mayor, alteraciones de la personalidad, cuadros psicógenos con o sin tratamiento
- Paciente con abuso de drogas
- Paciente con embarazo o lactancia
- Incapacidad para comprender la EVA, EVERA

Criterios de eliminación

- Cambios en la técnica quirúrgica
- Reacción de hipersensibilidad a algún fármaco
- Negativa del paciente a seguir participando

VI.5.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con una proporción de analgesia preventiva del 67% para el uso de ketamina y de 58% para el uso de ketorolaco (1).

Con una razón de no expuestos/expuestos, con un nivel de confianza del 95% y con una precisión de 9.

Tamaño mínimo necesario para cada grupo será de 23 pacientes. Fórmula de tamaño de muestra y potencia para estudios de cohorte.

$$N = \frac{n'}{4} \left(1 + \sqrt{\frac{1 + 2(c+1)}{n' c |p_0(RR-1)|}} \right)^2$$

VI.6.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable independiente: ketorolaco, ketorolaco más ketamina.

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|------------|--|--|------------------------|
| Ketamina | Es un antagonista de los receptores NMDA no competitivo. | Fármaco que se emplea para sedación, inducción y analgesia. Generalmente su presentación es en frasco ampula con 10ml, 50mg en 1ml. | Cuantitativa discreta. |
| Ketorolaco | Es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa a nivel de los COX-1. | Se emplea para la profilaxis y/o tratamiento del dolor posoperatorio a 30 mg IV y 10 mg vía oral. Su presentación es en ampolletas de 30 mg en 1 ml. | Cuantitativa discreta. |

Variable dependiente: efectividad analgésica, presión arterial, frecuencia cardiaca, Escala visual análoga (EVA), Escala verbal análoga (EVERA)

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|-------------------------------|---|---|---|
| Presión arterial | Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias, esta depende del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares periféricas, | Es el resultado de la medición de la fuerza que aplica la sangre contra la pared de las arterias. Con dos componentes: <ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica. • Presión arterial diastólica. Se mide en milímetros de mercurio, la cifra normal es de 120/80. | Cuantitativa numérica continua. (mmHg.) |
| Frecuencia cardiaca | Número de veces que el corazón realiza en el ciclo cardiaco completo de un minuto | Numero de latidos cardiacos en un minuto. | Cuantitativa numérica continua. |
| Escala verbal análoga (EVERA) | Método de evaluación del dolor | Evaluación unidimensional del dolor. Consiste en que el paciente ubique su percepción del dolor en leve, moderado y severo. | Cualitativa ordinal. |

| | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---|----------------------|
| Escala visual análoga (EVA) | Método de evaluación del dolor. | Evaluación unidimensional del dolor, desde no dolor y dolor máximo en sus extremos, se marca entre ambos el dolor que sufren. | Cualitativa ordinal. |
|-----------------------------|---------------------------------|---|----------------------|

VII. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

NMDA: N-metil D aspartato

PCA: Analgesia controlada por el paciente

NVPO: Náusea y vómito postoperatorio

URPA: Unidad de recuperación postanestésica

ATP: Adenosin trifosfato

GCRP: Péptido en relación directa con la calcitonina

PGE 2: Prostaglandina E2

EVA: Escala Visual Análoga

EVERA: Escala Verbal Análoga

OMS: Organización Mundial de la Salud

COX 1 Y 2: Ciclo oxigenasa 1 y 2

PGs: Prostaglandinas

ON: Óxido nítrico

IAM: Infarto agudo de miocardio

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UCPA: Unidad de cuidados pos anestésicos

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado comparativo en el que se incluyeron pacientes con estado físico ASA I y II de la Sociedad Americana de Anestesiología programados para Colectomía Laparoscópica por Colectitis Crónica Litiásica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Previamente a la cirugía todos los pacientes fueron informados sobre las características del estudio y se les pidió consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no aceptaron participar en el estudio, presencia de dolor crónico, uso crónico de opioides, estado físico ASA III, IV, V, VI, paciente menor de 18 años y mayor de 50 años, paciente que tuvo contraindicación para anestesia general, peso mayor a 80kg o menor de 50kg, paciente que no contó con ayuno, paciente con trastorno depresivo mayor, alteraciones de la personalidad, cuadros psicógenos con o sin tratamiento, paciente con abuso de drogas, paciente con embarazo o lactancia, incapacidad para comprender la Escala Visual Análoga (EVA), Escala Verbal Análoga (EVERA). Se incluyó a todos los pacientes que no presentaron criterios de exclusión.

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en 2 grupos; grupo 1 a los que se administró ketorolaco 30 mg IV previo a la inducción anestésica y grupo 2 a los que se administró ketorolaco 30 mg IV más ketamina a dosis de 0.15 mg/kg de peso previo a la inducción anestésica.

A la llegada a la unidad de recuperación se instruyó a los pacientes para valorar la intensidad de su dolor a través de la Escala Verbal Análoga, en donde se pudo distinguir entre leve, moderado y severo. Esta a su vez tiene cierta semejanza con la Escala Visual Análoga en la que se asignó "0" a la no existencia de dolor y "10" el peor dolor imaginable. Se canalizó una vía periférica y se administró 1 mg IV de midazolam. A la llegada a quirófano se monitorizó la frecuencia cardiaca, saturación arterial de oxígeno y presión arterial no invasiva cada 5 minutos. La

inducción se realizó con fentanilo a 3 mcg/kg de peso, propofol a 2 mg/kg de peso y el mantenimiento con sevoflorano a 2 vol. %. La intubación endotraqueal se realizó con vecuronio 0.1 mg/kg peso y se realizó desnitrogenización con mascarilla facial con FiO₂ al 100% con flujo de 4 litros por min. La fluido terapia se realizó en base al balance hídrico. La técnica quirúrgica se realizó con inserción de 4 trocares (uno o dos de 10 mm, y dos o tres de 5 mm) y una presión de insuflado de neumoperitoneo de 10-14 mm Hg. Se aspiraron las secreciones y se extubó al paciente en presencia de los reflejos protectores de la vía aérea y al emerger por lisis de medicamentos pasó a la Unidad de Recuperación Postanestésica.

En la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) cada 30 minutos se valoró la EVERA y EVA, así como la presencia de los efectos adversos de los medicamentos hasta su egreso a piso, alrededor de 4 horas posterior a la cirugía. La medicación de rescate consistió en 50 mg de tramadol IV a la presencia de dolor severo.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

Artículo 100.- la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a la posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- III. Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgo innecesario al sujeto de experimentación.
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito por del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.
- V. Sólo podrá realizarse por los profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudio genómico poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación.

La presente investigación se ajusta a lo considerado en la ley general de salud en materia de investigación y para efectos de este reglamento este estudio se clasifica como riesgo mayor al mínimo.

X. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

HUMANOS

- Primer investigador: Dra. Maira Santiago Zúñiga médico residente de tercer año en la especialidad de Anestesiología.
- Asesor de tesis: Dra. Adriana Torres, médico de base de la especialidad de Anestesiología.
- Participante en la investigación:

FÍSICOS

- Instalaciones del área de quirófano
- Máquina de anestesia
- Monitor con electrocardiograma, baumanómetro, oxímetro de pulso
- Estetoscopio
- Computadora personal y teléfono celular
- Frasco ampula de ketamina
- Hojas de recolección de datos
- Consentimientos informados impresos
- Bolígrafos

FINANCIEROS

- Hojas para impresiones proporcionadas por el investigador principal.
- Frascos ampula de ketamina proporcionadas por el jefe de servicio.

XI. HALLAZGOS

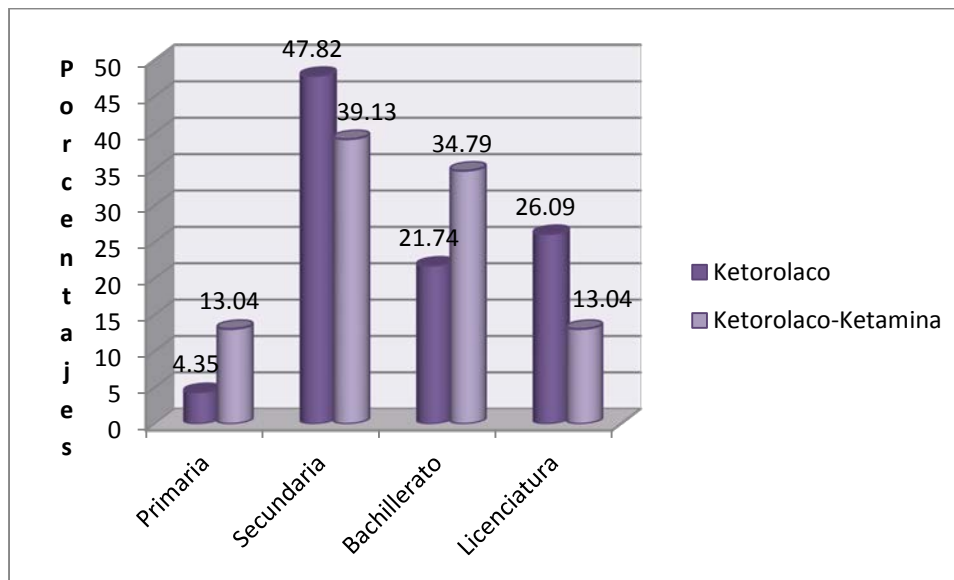
Tabla no. 1

Datos demográficos

| | Ketorolaco (n=23) | Ketorolaco más ketamina (n=23) |
|-----------------|-------------------|--------------------------------|
| Edad (años) | 38.43±9.87 | 34.39±9.33 |
| Género fem/masc | 19/4 | 17/6 |

Valores expresados como media, desviación estándar y valores absolutos.

Fig. 1 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina: escolaridad



Valores expresados como porcentajes.

Tabla no. 2

Pacientes con Ketorolaco vs Ketorolaco-Ketamina: tensión arterial diastólica

| Indicador | Previo | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| <u>Media</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 78.26 | 66.35 | 80 | 79.57 | 79.13 |
| Grupo 2 | 75.22 | 74.57 | 78.70 | 75.65 | 76.09 |
| <u>Desviación estándar</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 9.37 | 13.86 | 9.05 | 7.06 | 9.49 |
| Grupo 2 | 9.47 | 11.77 | 8.15 | 6.62 | 7.22 |

Valores expresados como media y desviación estándar. Prueba "T" de Student $p>0.05$.

Tabla no. 3

Pacientes con Ketorolaco vs Ketorolaco-Ketamina: tensión arterial sistólica

| Indicador | Previo | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| <u>Media</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 126.52 | 109.91 | 123.91 | 126.09 | 123.04 |
| Grupo 2 | 120.43 | 119.78 | 124.57 | 123.91 | 121.74 |
| <u>Desviación estándar</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 14.96 | 16.46 | 11.58 | 8.91 | 11.46 |
| Grupo 2 | 14.61 | 18.74 | 10.10 | 8.91 | 10.72 |

Valores expresados como media y desviación estándar. Prueba "T" de Student $p>0.05$.

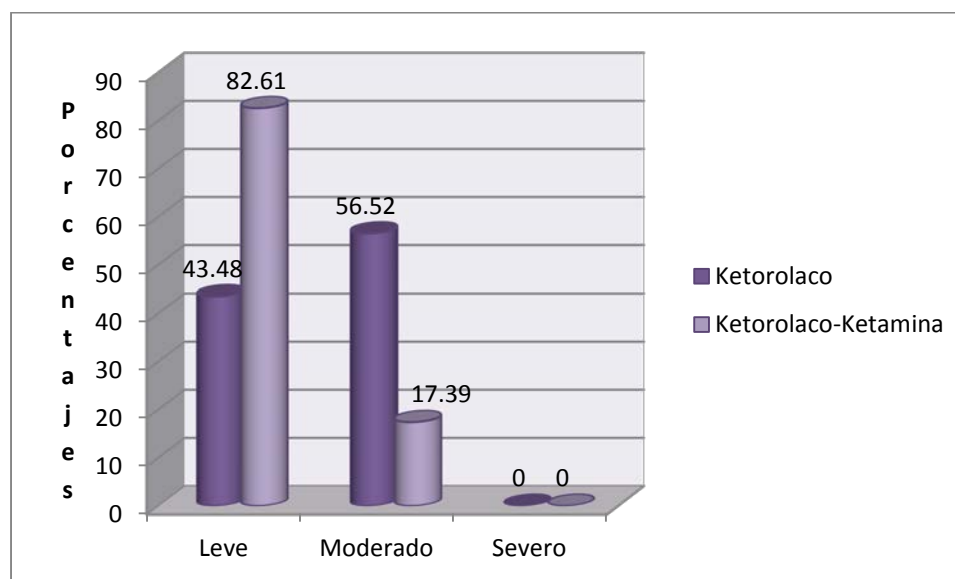
Tabla no. 3

Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina: frecuencia cardiaca

| Indicador | Previo | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| <u>Media</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 75 | 67.70 | 70.30 | 72.96 | 74.70 |
| Grupo 2 | 70.22 | 72.83 | 74.52 | 74 | 73.74 |
| <u>Mediana</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 75 | 70 | 70 | 75 | 78 |
| Grupo 2 | 70 | 72 | 73 | 75 | 75 |
| <u>Moda</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 80 | 80 | 70 | 75 | 80 |
| Grupo 2 | 60 | 66 | 67 | 65 | 77 |
| <u>Desviación estándar</u> | | | | | |
| Grupo 1 | 11.19 | 12.96 | 7.82 | 7.81 | 7.73 |
| Grupo 2 | 8.98 | 8.57 | 8.66 | 7.54 | 7.03 |

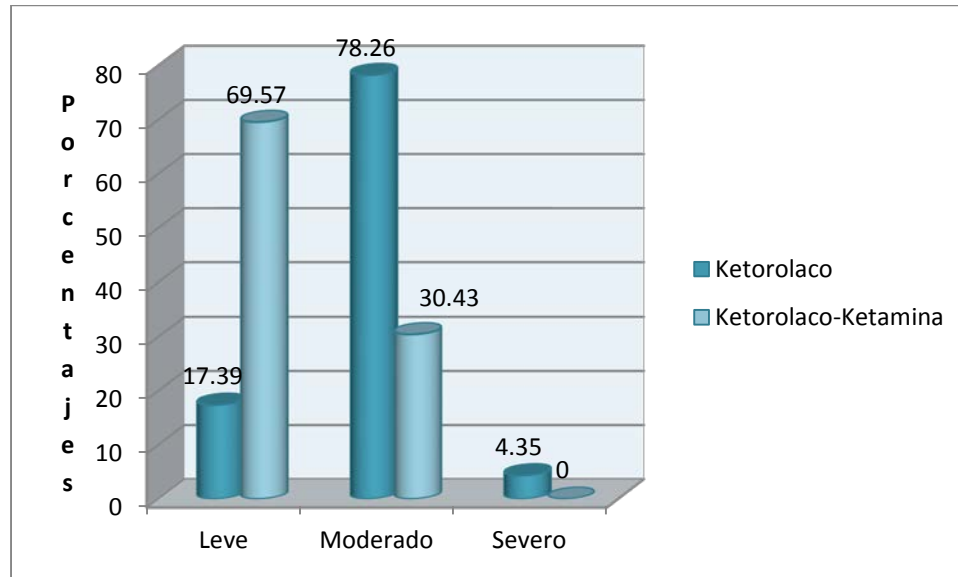
Valores expresados como media, mediana, moda y desviación estándar. Prueba "T" de Student $p > 0.05$.

Fig. 2. Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Verbal Análoga para clasificación del dolor (EVERA) 1 hora



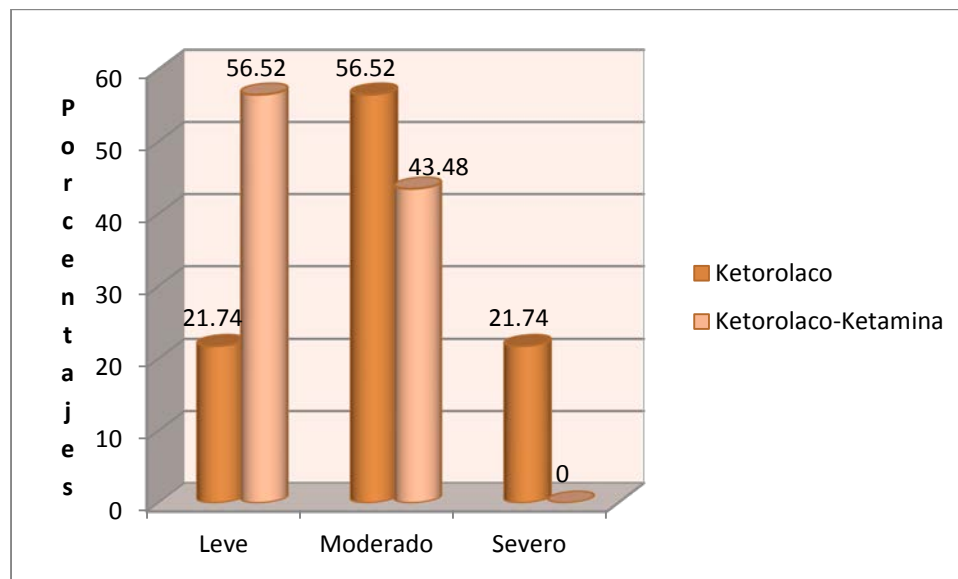
Intensidad del dolor mediante la Escala Verbal Análoga durante la primera hora $p < 0.05$

Fig. 3 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Verbal Análoga para clasificación del dolor (EVERA) 2 horas



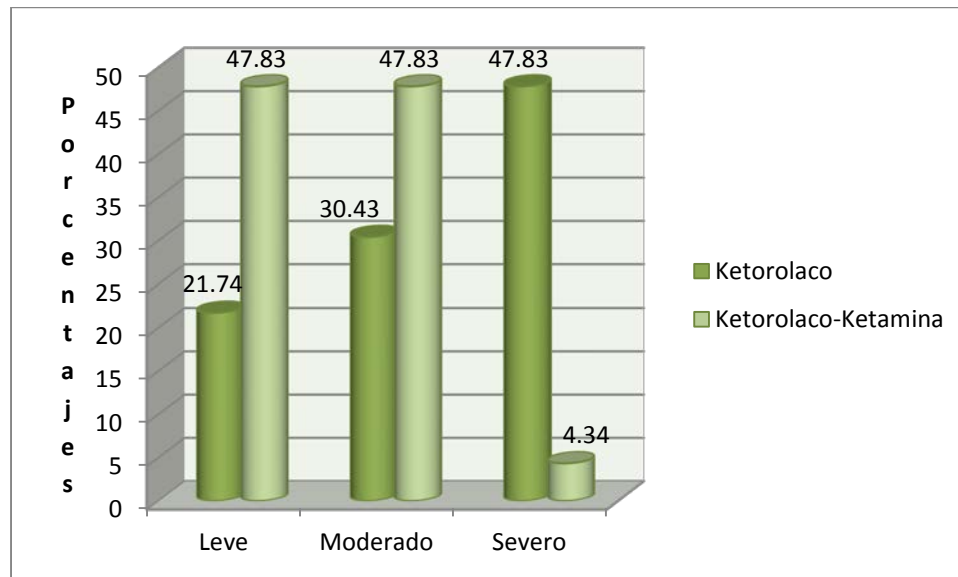
Intensidad del dolor mediante la Escala Verbal Análoga durante la segunda hora
 $p < 0.05$

Fig. 4 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Verbal Análoga para clasificación del dolor (EVERA) 3 horas



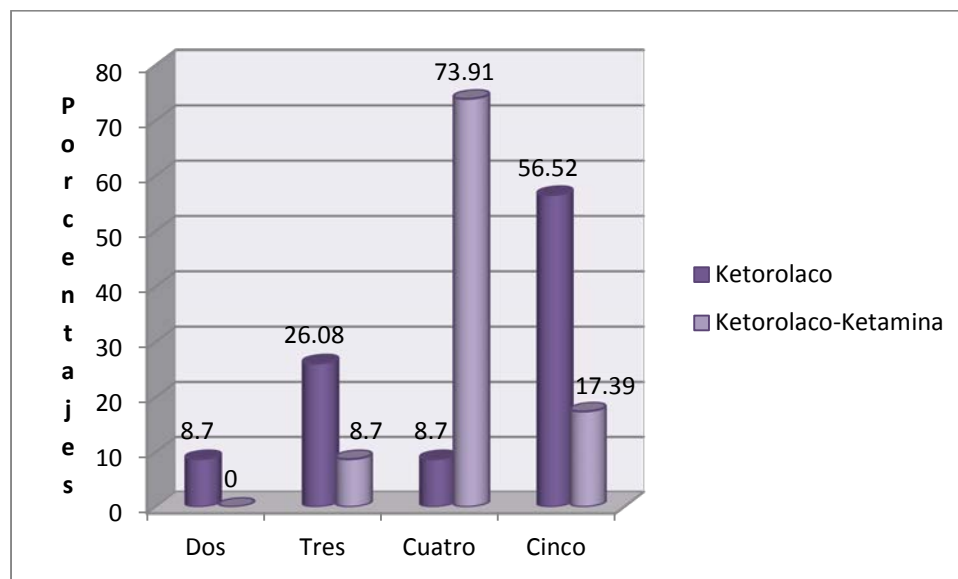
Intensidad del dolor mediante la Escala Verbal Análoga a las 3 horas $p < 0.05$

Fig. 5 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Verbal Análoga para clasificación del dolor (EVERA) 4 horas



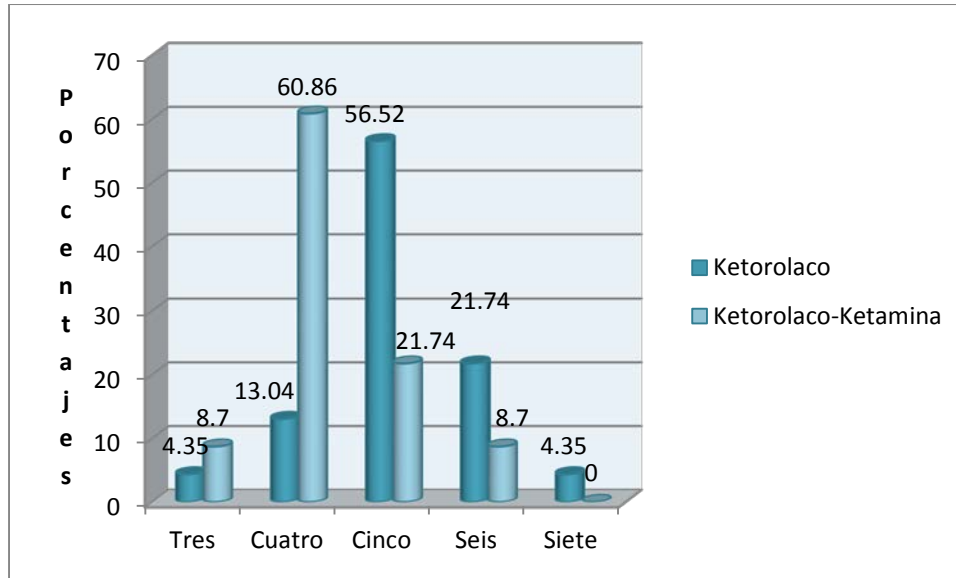
Intensidad del dolor mediante la Escala Verbal Análoga a las 4 horas $p < 0.05$

Fig. 6 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Visual Análoga para medición del dolor (EVA) al ingreso a Unidad de Cuidados Postanestésicos



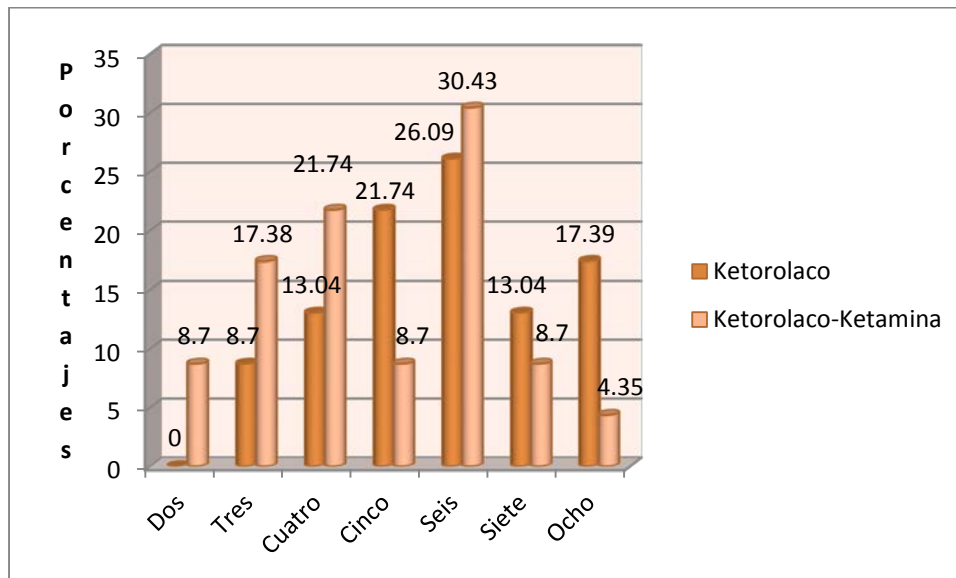
Intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga $p < 0.05$

Fig. 7 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Visual Análoga para medición del dolor (EVA) a las 2 hrs posteriores a la cirugía



Intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga $p < 0.05$

Fig. 8 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina según Escala Visual Análoga para medición del dolor (EVA) a las 3 hrs posteriores a la cirugía



Intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga $p < 0.05$

Tabla no. 4 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de cefalea

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 3 | 13.04 | 4 | 17.39 |

Valores expresados como valores absolutos y porcentajes.

Tabla no. 5 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de ansiedad

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-----|
| Una | 3 | 13.04 | 0 | 0.0 |

Valores expresados con absolutos y porcentajes.

Tabla no. 6 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de taquicardia

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-----|
| Tres | 1 | 4.35 | 0 | 0.0 |
| Cuatro | 3 | 13.04 | 0 | 0.0 |

Valores expresados como absolutos y porcentajes.

Tabla no. 7 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de mareo

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 14 | 60.87 | 14 | 60.87 |
| Dos | 2 | 8.70 | 3 | 13.04 |

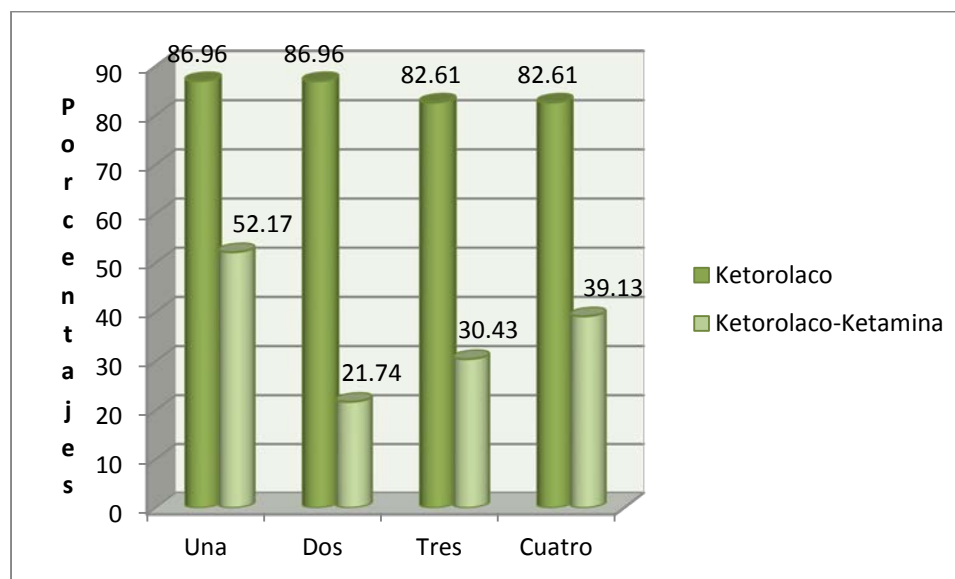
Valores expresados como absolutos y porcentajes.

Tabla no.8 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de dolor abdominal

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 20 | 86.96 | 12 | 52.17 |
| Dos | 20 | 86.96 | 5 | 21.74 |
| Tres | 19 | 82.61 | 7 | 30.43 |
| Cuatro | 19 | 82.61 | 9 | 39.13 |

Valores expresados como absolutos y porcentajes.

Fig. 9 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de dolor abdominal



Valores expresados como porcentajes.

Tabla no. 9 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de dispepsia

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 17 | 73.91 | 15 | 65.22 |
| Dos | 7 | 30.43 | 3 | 13.04 |
| Tres | 2 | 8.70 | 0 | 0.0 |
| Cuatro | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

Valores expresados como absolutos y porcentajes.

Tabla no. 10 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de náusea

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 18 | 78.26 | 15 | 65.22 |
| Dos | 5 | 21.74 | 1 | 4.35 |
| Tres | 1 | 4.35 | 0 | 0.0 |
| Cuatro | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

Valores expresados como absolutos y porcentajes.

Tabla no. 11 Pacientes con Ketorolaco vs. Pacientes con Ketorolaco-Ketamina presencia de vómito

| Horario (horas) | Ketorolaco | % | Ketorolaco-Ketamina | % |
|-----------------|------------|-------|---------------------|-------|
| Una | 18 | 78.26 | 6 | 26.09 |
| Dos | 4 | 17.39 | 0 | 0.0 |
| Tres | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Cuatro | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

Valores expresados como absolutos y porcentajes.

XII. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados del presente estudio la utilización de ketamina previo a la incisión quirúrgica combinado con ketorolaco proporciona mayor analgesia comparado con ketorolaco. El empleo de dosis bajas de ketamina se debe a su efecto analgésico en ausencia de efectos anestésicos y de efectos adversos. Utilizamos una dosis de ketamina de 0.15 mg/kg de peso ya que en la bibliografía revisada ha sido la dosificación más habitual.

Las variables hemodinámicas mostraron cambios que no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$) en ambos grupos, sin embargo, se mostró una mayor estabilidad en el grupo de ketamina más ketorolaco.

Entre los resultados de este estudio cabe destacar que los pacientes que recibieron ketamina en combinación con ketorolaco presentaron en menor cantidad dolor moderado a severo ($p < 0.05$) en el periodo postoperatorio por lo que fue más fácil el control del mismo.

También se demostró una correlación adecuada entre ambas escalas de medición del dolor (EVA y EVERA).

Varios estudios han comparado la ketamina más un analgésico básico (como morfina o AINE) con placebo en el período perioperatorio, encontrando que dosis subanestésicas reducen los requerimientos de dosis analgésicas de rescate o la intensidad del dolor, o ambos ⁽²⁸⁾.

También han demostrado que dosis bajas de ketamina reducen 24 horas la analgesia controlada por el paciente con consumo de morfina y también náuseas y vómitos postoperatorios ⁽²⁸⁾. Los efectos adversos de la ketamina han sido leves o ausentes. ⁽²⁸⁾

En una revisión sistematizada de la literatura se evaluó el efecto de los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano, magnesio) ⁽¹⁾.

En dicha revisión se identificó que el consumo de opioide y la reducción de la intensidad del dolor se mantuvo por cinco vidas medias del medicamento examinado y se identificó que la analgesia preventiva se obtiene en 67% de los casos con ketamina y en 58% con dextrometorfano. ⁽¹⁾

Al igual que estos estudios, en la investigación realizada en este Hospital, se observó una diferencia significativa en la disminución del dolor en los pacientes en que se administró ketamina más ketorolaco y sin presencia de los efectos adversos de la misma. Las alucinaciones y otros efectos psicomiméticos se asocian a dosis elevadas de ketamina, y disminuye su incidencia si se utilizan benzodiazepinas. No ocurrió ningún caso de alucinaciones, ya que utilizamos dosis bajas de ketamina y premedicación con midazolam. La incidencia de náuseas fue similar en ambos grupos, presentándose con mayor frecuencia durante la primera hora.

En conclusión, a las dosis utilizadas en este estudio, la ketamina produce un efecto analgésico de corta duración en el período postoperatorio cuando se administra previo a la incisión quirúrgica. A estas dosis la ketamina no produce alucinaciones por lo que podría incluirse dentro del arsenal de analgésicos para el manejo del dolor postoperatorio.

XIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- a) La ketamina en dosis subanestésicas más ketorolaco proporciona mayor analgesia comparado con ketorolaco por vía intravenosa en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.
- b) La combinación de dosis bajas de ketamina más ketorolaco proporciona mayor estabilidad hemodinámica en comparación con el uso de solo Ketorolaco.
- c) La presencia de efectos adversos se relacionó más con el uso de solo ketorolaco.
- d) Con base en los hallazgos la ketamina a dosis subanestésicas no produce alucinaciones por lo que podría considerarse como un coadyuvante en la analgesia multimodal favoreciendo la recuperación del paciente.
- e) Es necesario realizar más estudios utilizando muestras con mayor número de pacientes, modificar las dosis y evaluar los efectos adversos.
- f) Se debe capacitar a todo el personal encargado del cuidado del paciente quirúrgico sobre la evaluación del dolor y manejo del mismo con la finalidad de brindar una atención de calidad y al mismo tiempo disminuir la morbimortalidad.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Covarrubias-Gómez A. --- El manejo del dolor agudo posoperatorio: una década de experiencias 2013 --- Vol. 36 (1); abril-junio: pp 179-181
2. Muñoz J. M. --- Manual del dolor agudo posoperatorio --- Hospital Universitario La Paz Madrid 2010 --- Vol. 34. pp S231-S234
3. Reyes Fierro A., de la Gala García F. --- Dolor posoperatorio: analgesia multimodal --- Patología del aparato locomotor 2004 --- Vol. 2. Supl. 3: pp 176-188
4. Soler, Soler F., Abasolo M. --- El dolor posoperatorio en la actualidad: un problema de la calidad asistencial 2000 --- Vol. 24 No.3: pp 123-135
5. Webb A., Skinner B., Leong S. --- The Addition of a Small-Dose ketamine Infusion to Tramadol for Postoperative Analgesia: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Trial After Abdominal Surgery--- Anesthesia & Analgesia 2007 --- Vol. 104: pp912-7
6. American Society of Anesthesiologist. Task Force on Acute Pain Management: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologist --- Anesthesiology 2012 --- Vol. 116: pp248-273
7. Roytblat L., Korotkowohko A. Katz J. --- Postoperative Pain: The effect of low dose ketamine in addition to general anesthesia --- Anesthesiology 1993 --- Vol. 77: pp1161-5

8. Grande L., O'Donnell B., Dermant R.—Ultra-low dose ketamine and Memantine Treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient -- *Anesthesia & Analgesia* 2008 --- Vol. 107: pp1380-3
9. Kehlet H., Dahl J.---The value of “multimodal” or “Balanced Analgesia” in postoperative Pain Treatment -- *Anesthesia & Analgesia* 1993 --- Vol. 77 : pp 1048-56
10. Weinbroum Avi. --- A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine resistant pain. --- *Anesthesia & Analgesia* 2008 --- Vol. 107 pp 452 - 458.
11. Cabrera María C., Trujillo M, Cumsille M. --- Ketamina endovenosa preoperatoria mejora la analgesia posoperatoria de colecistectomías laparoscópicas ---*Boletín El Dolor* 2006 --- Vol. 15pp8 – 12.
12. Ong C., Ling P., Seymow R., Jenkins B.—The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis.-- *Anesthesia & Analgesia* 2005 --- Vol. 100 pp757-773.
13. Paulin J., Hurvath K., Pavlin H., Sima K., -- Preincisional Treatment to prevent Pain After Ambulatory Hernia Surgery -- *Anesthesia & Analgesia* 2003 --- Vol. 97pp1627-1632.
14. Goodman A. – Las bases farmacológicas de la terapéutica—9a edición México Mc Graw Hill. 1996 pp661-889.
15. Guyton A. – Tratado de fisiología Médica—Manual Moderno 9a edición México 1999 pp. 661-674.

16. Morgan E., Mikhail M., --- Anestesiología Clínica 2a edición México ---Manual Moderno 1999 pp.: 323-370.
17. López- Millán J.M., Sánchez-Blanco C. --Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico -- Revista Soc. Esp. Dolor 2007; vol1: pp 45-65.
18. Mugabure B., Tranque B., González S.---Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación posoperatoria ---Rev. Esp. Anesthesiol. Rean. 2007 vol. 54: pp29-40.
19. Miller RD. -- Anesthesia 6th edition. Churchill Livingstone, NY. 2005
20. Plancarte Sánchez R., Guajardo Rosas J., Guillén Núñez R. -- Manejo integral del dolor--Plancarte et al., Cancerología 2006 vol. 1: pp. 273-281.
21. Jean-Paul Laulin, Pierre Maurette, Jean-BenoCorcuff, MD, Cyril Rivat, Marcel Chauvin, and Guy Simonnet,--- The Role of Ketamine in Preventing Fentanyl-Induced Hyperalgesia and Subsequent Acute Morphine --- Anesthesia & Analgesia 2002 --- Vol. 94pp1263-9.
22. K. Hirota and D. G. Lambert --- Ketamine: new uses for an old drug? --- British Journal of Anaesthesia 2011. Vol. 107(2): 123–6
23. Nadia Elia, Martin R. Tramer --- Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomized trials --- Pain 2005. 113 pp 61–70.
24. Kevin Laskowski, MD, Alena Stirling, MD, William P. McKay, MD, Hyun J. Lim, MD --- A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia -- - Can J Anesth/J Can Anesth (2011) 58:911–923.
25. Miriam Zavaleta, Alejandra Rosete, Nayeli Jiménez Torres, Carmen Zavala-García --- Ketorolaco efectos adversos --- Medica Sur México Vol. 14, núm. 1, Enero-Marzo 2007

26. Sabine Himmelseher, M.D., Marcel E. Durieux, M.D. --- Ketamine for Perioperative Pain Management --- *Anesthesiology* 2005; 102:211–20
27. Rebecca F, Jeam Lim, Matthew T.V. Chan, Tony Gin, Wallace K.Y. Chiu --- Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia After Gynecologic Laparoscopic Surgery--- *Anesthesia & Analgesia* 2004 --- Vol. 98 pp 1044-9.
28. Rae F Bell, Jorgen B Dahl, R Andrew Moore, Eija A Kalso --- Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review) --- *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004603.
29. Florentino Fernandez Mendes, Ana Luft and Claudio Telöken --- Analgesia with Low-Dose S(+)-ketamine in Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial--- *J Anesthe Clinic Res* 2:133.