



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**“MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON KETAMINA
PREOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A AMPUTACIÓN DE
MIEMBRO PÉLVICO, ESTUDIO COMPARATIVO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. MÓNICA SOLANA BOLAÑOS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL

Nº de registro de protocolo: 269.2009
2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALA
COORDINADOR DE CCAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN



DR. EDUARDO MARTÍN ROJAS PÉREZ
PROFESOR TITULAR

DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL
ASESOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios

Por bendecirme en todo momento, porque al encomendarme a ti siempre encuentro el mejor aliciente para continuar y disfrutar de esta vida que es el mejor regalo.

DEDICADO A

A mis padres

En especial a mi mami por su cariño, atenciones, dedicación, apoyo y un sinfín de cosas más con todo amor; gracias al acompañarme en los momentos en que más lo he necesitado aun en la distancia siempre estás conmigo. Tus oraciones siempre fueron escuchadas.

A mis hermanos

Son la mejor compañía con quienes compartí el mismo tiempo y espacio desde niños. Migue por tu perseverancia, fortaleza y nobleza, al igual que a ti Toño gracias por ser parte muy especial de mi vida. Orgullosamente de ustedes Marco y Migue su hermana que los quiere.

A ti Mauricio

Mi compañero, mi amigo, mi confidente... con tu apoyo constante, paciencia, consejos, dedicación que me impulsaron a continuar y llegar al final. Gracias por ser parte de mi vida, por estar conmigo, por tu amor.

A cada uno de mis maestros

Que participaron en mi desarrollo profesional durante esta etapa, por su ayuda y conocimientos invaluableles les agradezco de corazón.

Dr. Rojas por dejarme en mente que se puede ser cada vez mejor en lo que uno hace.

A todos mis amigos

Que estuvieron conmigo y compartimos tantas aventuras y experiencias. Gracias a cada uno por hacer mi estancia en la Residencia más confortable con un toque de entusiasmo, alegría...

RESUMEN

INTRODUCCION: A pesar que existe amplia evidencia en los mecanismos neurofisiopatológicos del dolor posterior a la amputación, todavía no es posible establecer un manejo definitivo para el control del mismo, es necesario seguir investigando diferentes alternativas terapéuticas para el control de este tipo de dolor donde intervienen mecanismos propios del dolor neuropático. **OBJETIVOS:** El objetivo de esta investigación, será evaluar la efectividad de la administración de Ketamina en la disminución de la Escala Visual Análoga al dolor (EVA) y efectos colaterales, en aquellos pacientes sometidos a amputación de miembros inferiores. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital, se estudiaron 70 pacientes, se dividieron aleatoriamente, en dos grupos: el Grupo K (n = 30) ketamina + ketorolaco: pacientes que recibieron una dosis de Ketorolaco de 60 mg I. V., más una dosis de Ketamina de 0.5 mg·Kg, I.V. en el pre operatorio inmediato; y el Grupo N (n = 40) ketorolaco: pacientes que recibieron una dosis de Ketorolaco de 60 mg I. V en el pre operatorio inmediato. Se registraron las variables demográficas, como edad, sexo, talla, índice de Masa Corporal (IMC), y clínicas, como diagnóstico quirúrgico, tiempo anestésico, presencia de enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica u otra, se registró la cantidad de sangrado. Se registraron las variables clínicas como: tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, cada 30 minutos hasta los 300 minutos. También se registró la puntuación obtenida de la evaluación con la Escala Visual Análoga al Dolor (EVA), la Escala de Bromage. El tamaño de muestra se calculó para una diferencia de proporciones. **RESULTADOS:** 30 para el Grupo K y 40 para el Grupo N. Ningún paciente se eliminó del estudio. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas, así como tampoco en el tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, diagnóstico quirúrgico, sangrado o en las enfermedades concomitantes. No se encontraron diferencias en los signos vitales entre los dos grupos., excepto en la SpO₂, pero no se presentaron valores anormales. La Escala Visual Análoga al Dolor (EVA), resultó significativamente menor en el Grupo K (Gráfica 2). El requerimiento de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), fue estadísticamente mayor en el Grupo N (Gráfica 3) en todos los tiempos, con una p < a 0.05 (Tabla 10). No hubo efectos adversos en ningún grupo. **DISCUSIÓN:** La administración de Ketamina a las dosis mencionadas, tiene un riesgo Relativo de 0.36, con Intervalo de Confianza al 95% de 0.1972 – 0.6861.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluye que la administración de Ketamina a dosis de 0.5 mg·Kg I.V., antes de la cirugía de amputación de miembros pélvicos es más eficaz que la administración única de ketorolaco para el control del dolor postoperatorio y hasta las 5 horas; no se encontraron efectos colaterales en ninguno de los grupos. El Número Necesario a Tratar resultó de 2.19, número bastante bueno, casi igual a la administración de Morfina en otros tipos de dolor, y se interpreta como que necesitamos manejar 2 pacientes con Ketamina de manera ya indicada para evitar un dolor mayor a 3 en la Escala Visual Análoga al Dolor.

SUMMARY

INTRODUCTION: Although there is ample evidence on the mechanisms neurofisiopatológicos pain after amputation, it is not yet possible to establish a definitive management for control of it, need to investigate different therapeutic alternatives to control this type of pain which involved mechanisms of neuropathic pain. **OBJECTIVES:** The objective of this research will evaluate the effectiveness of the administration of ketamine in reducing the pain visual analogue scale (VAS) and side effects in patients undergoing lower limb amputation. **MATERIAL AND METHODS:** After approval of the Ethics Committee and Research Hospital, we studied 70 patients were divided randomly into two groups: Group K (n = 30) ketamine + ketorolac: patients who received a dose of 60 mg ketorolac i. V., a further dose of ketamine 0.5 mg · kg, IV in the pre-operative and the Group N (n = 40) ketorolaco: patients who received one dose of ketorolac 60 mg I. V in the pre-operative. There were demographic variables such as age, sex, height, body mass index (BMI) and clinical diagnosis and surgery, anesthetic time, presence of concomitant diseases such as diabetes mellitus, hypertension or other systemic, was the amount of bleeding. Clinical variables were recorded as systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate, temperature, every 30 minutes to 300 minutes. There was also the score of the assessment with the Visual Analog Scale of pain (VAS), the Bromage scale. The sample size was calculated for a difference of proportions. **RESULTS:** Group for the 30 K and 40 for Group N. No patient was eliminated from the study. There were no significant differences in demographic variables, nor in the surgical time, anesthetic time, surgical diagnosis, bleeding, or concomitant diseases. There were no differences in vital signs between the two groups. Except to the SpO₂, but there were no abnormal values. The Visual Analog Scale of pain (EVA), ° was significantly lower in group K (Figure 2). The requirement of non-steroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) was statistically higher in group N (Figure 3) at all times, with p <0.05 (Table 10). There were no adverse effects in either group. **DISCUSSION:** The administration of ketamine at the doses described above, has a relative risk of 0.36 with confidence interval 95% of 0.1972 - 0.6861. **CONCLUSIONS:** This study concludes that the administration of ketamine at a dose of 0.5 mg · kg IV before surgery pelvic amputation is more effective than the single administration of ketorolac for postoperative pain control and until 5 hours no side effects were found in either group. Number needed to treat was of 2.19, quite good, almost equal to the administration of morphine in other types of pain, and is interpreted as a need to handle 2 patients with Ketamine and so indicated to prevent a greater pain in the a 3 Visual Analog Scale pain.

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
MATERIAL Y RESULTADOS	3
RESULTADOS	6
DISCUSION	7
CONCLUSION	10
TABLAS	11
GRAFICAS	20
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCION:

Existe suficiente evidencia para decir que la administración de analgésicos antes de estímulo doloroso, provee de una mejor analgesia que si se administran después de este estímulo. La teoría de “preemptive analgesia”, llamada también “analgesia anticipada” postula que un analgésico administrado previamente a un estímulo doloroso tiene efectos beneficiosos que persisten después de los niveles plasmáticos hayan descendido por debajo del rango terapéutico, también es sabido que la perpetuación del dolor es por mal manejo del dolor durante su etapa aguda.

La fisiopatología del dolor, así como la perpetuación del mismo son muy complejas, los mecanismos involucrados son multimodales, por lo que es necesario investigar en su fisiopatología y manejo que también tiene que ser multimodal.

El dolor en la cirugía por desafrentación que se produce durante y posterior a la amputación de un miembro, involucra mecanismos propios del dolor neuropático, por lo que es difícil su control desde la salida del quirófano.

La Ketamina, medicamento utilizado anteriormente como inductor, con propiedades analgésicas conocidas por intervenir en el bloqueo de los receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato) y de la sustancia “P”, actualmente es utilizado como adyuvante en el manejo multimodal, sobretodo en el síndrome de doloroso neuropático.

A pesar de que existe amplia evidencia en los mecanismos neurofisiopatológicos del dolor posterior a la amputación, todavía no es posible establecer un manejo definitivo para el control del mismo, es necesario seguir investigando diferentes alternativas terapéuticas para este control, y como en este tipo de dolor intervienen mecanismos propios del dolor neuropático, consideramos muy útil y necesario investigar la efectividad de la administración de Ketamina en forma anticipada en este tipo de cirugías.

OBJETIVOS:

El objetivo de esta investigación, será evaluar la efectividad de la administración de Ketamina en la disminución del dolor postoperatorio evaluado con EVA (Escala Visual Análoga al dolor) y efectos colaterales, en aquellos pacientes sometidos a amputación de miembros inferiores, bajo anestesia regional, con la administración preoperatoria de Ketamina más Ketorolaco, comparada con la administración única preoperatoria de Ketorolaco y la cantidad e intensidad del requerimiento posterior de analgésicos en el postoperatorio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar si la administración de Ketamina antes de una cirugía de amputación de miembro pélvico reduce más la Escala Visual Análoga al Dolor durante el post operatorio inmediato.
2. Determinar si la administración de Ketamina a dosis de 0.5 mg·Kg, antes de una cirugía de amputación de miembro pélvico da algún efecto colateral.
3. Comparar si la administración de Ketamina antes de una cirugía de amputación de miembro pélvico reduce más la Escala Visual Análoga al Dolor que la administración única de ketorolaco preoperatorio.
4. Comparar si la administración de Ketamina antes de una cirugía de amputación de miembro pélvico tiene más efectos colaterales, que la administración única de ketorolaco preoperatorio.
5. Determinar el Riesgo Relativo, el Número Necesario a Tratar y el Número Necesario de Daño con la administración de Ketamina a dosis de 0.5 mg·Kg, antes de una cirugía de amputación de miembro pélvico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio se realizó posterior a la aprobación del Comité de Ética e Investigación de la Coordinación de Capacitación y Desarrollo e Investigación del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

Se realizó un estudio, prospectivo, doble ciego, longitudinal, experimental, comparativo, de aplicación clínica, con el objetivo de evaluar la disminución del EVA en aquellos pacientes sometidos a amputación de miembros pélvicos, bajo anestesia regional, con la administración preoperatoria de Ketamina más Ketorolaco comparada con la administración única preoperatoria de Ketorolaco.

Previo consentimiento informado por escrito de cada paciente, se estudiaron 70 pacientes, y se incluyeron aquellos pacientes de 60 a 90 años de edad con un estado físico pre anestésico (ASA) I y II, a quienes se efectuó una cirugía de amputación de miembros pélvicos de tipo electivo o de urgencia bajo Bloqueo Subaracnoideo. A todos los pacientes se les realizó una valoración pre anestésica antes de la cirugía donde se determinó si el paciente era candidato de acuerdo a los criterios de inclusión. Los criterios de exclusión se determinaron previamente como: todos aquellos pacientes que no aceptaron la técnica anestésica por cualquier causa, que no aceptaron participar en el estudio por cualquier causa, con contraindicaciones para realizarse un Bloqueo Subaracnoideo, enfermedades cardiacas y otras como: HAS descontrolada, Infarto Agudo al Miocardio, angina inestable, alteraciones del SNC (Sistema Nervioso Central), con alguna enfermedad psiquiátrica, pacientes con enfermedades y alteraciones oculares que cursen con aumento de la presión intraocular, y alérgicos a algún medicamento que se utilice en el estudio. Los criterios de eliminación se determinaron para todos aquellos pacientes que presentaran algún tipo de complicación durante la cirugía y requerían anestesia general balanceada, y a todos aquellos pacientes quienes decidieran dejar el estudio por cualquier causa.

En sala de pre-anestesia se dividieron aleatoriamente con una tabla de números aleatorios, en dos grupos: el Grupo K: ketamina mas ketorolaco (n = 30): pacientes que recibieron una dosis de Ketorolaco de 60 mg I. V., más una dosis de Ketamina de 0.5 mg-Kg, I.V. en el pre operatorio inmediato; y el Grupo N: ketorolaco (n = 40): pacientes que recibieron una dosis única preoperatoria de Ketorolaco de 60 mg I. V.

Todos los pacientes que ingresaron a la sala quirúrgica, se realizó monitoreo tipo I, que consiste en: tensión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca, electrocardiograma continuo en DII y V5, saturación de Oxígeno de pulso (SPO2), temperatura y frecuencia respiratoria.

Se premedicaron con Midazolam desde una dosis de 0.015 mg·kg I.V. a 0.03 mg·kg I.V., dependiendo de su estado físico y de la presencia de enfermedades concomitantes.

El manejo subsecuente para ambos grupos no varió y se siguió de la siguiente manera:

Mediante técnica de anestesia neuroaxial (BSA: Bloqueo subaracnoideo), bajo monitoreo tipo I, oxígeno a través de catéter nasal a 3 Lpm; se administró carga hídrica 15 min antes de la realización de BSA siendo desde 7.5ml/kg a 15ml/kg con solución cristaloides, de acuerdo al estado del paciente. Se realizó bajo técnica aséptica y antiséptica bloqueo neuroaxial Subaracnoideo accediendo a nivel lumbar (L3-L4 ó L4-L5) al espacio subaracnoideo con aguja espinal: punta de lápiz, Whitacre, se administró una dosis única subaracnoidea de Bupivacaina hiperbarica al 0.5 % calculándose la dosis 0.15mg a 0.2mg/kg.

Mantenimiento, con Oxígeno a 3 Lpm (Litros por minutos) a través de catéter nasal; soluciones cristaloides a 4 a 6 ml/Kg/hr, dependiendo del estado y el diagnóstico de cada paciente.

Se registraron las variables demográficas, como edad, sexo, talla, índice de Masa Corporal (IMC), y clínicas, como diagnóstico quirúrgico, tiempo anestésico, presencia de enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica u otra, se registró la cantidad de sangrado.

Se registraron las variables clínicas como: la tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, la temperatura, la frecuencia respiratoria, cada 30 minutos hasta los 300 minutos en el posoperatorio.

Se registró la puntuación obtenida de la evaluación con la Escala Visual Análoga al Dolor (EVA), y se tomó como satisfactorio una calificación de 3 o menos y como no satisfactorio, una calificación de más de 3, (0 = sin dolor y 10 = dolor más intenso imaginable) en el área de recuperación anestésica y a su egreso de la misma, se evaluó el movimiento con la Escala de Bromage modificado con valor de (4 = 99% recuperación, 0 = sin movimientos), se registró el requerimiento de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) y los efectos adversos a los 0, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos posteriores al ingreso a la sala de recuperación de cuidados post operatorios.

Al término del registro de datos, se realizó una estadística descriptiva y se compararon las variables para determinar las diferencias significativas entre ambos grupos. Las variables nominales se compararon con una prueba exacta de Fisher, las variables ordinales se compararon con una prueba de "U" de Mann – Whytney, y las variables continuas con una prueba de "t" de student para muestras independientes, para analizar la variabilidad en los signos vitales, se utilizó una prueba de Turkey y una prueba de Dunnett para establecer las diferencias entre los signos tomados en el momento basal y en los otros tiempos. Se determinó el EVA, como principal desenlace para determinar el Riesgo Relativo, tomando como punto de corte 3 o menos para satisfactorio, y 4 o más para no satisfactorio, también se determinó el "Número Necesario a Tratar" (NNT) y la presencia de efectos colaterales para determinar

“Número Necesario de Daño” (NND), y así determinar no solamente la eficacia, sino también la efectividad. Se utilizó el Paquete estadístico de SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

El tamaño de muestra se calculó para una diferencia de proporciones (en el desenlace EVA), de 0.50, con un valor de alfa de 0.05 y un valor de beta de 0.20, para una hipótesis de una cola, resultando en un total de 29 casos por grupo.

RESULTADOS:

Se estudiaron 70 pacientes sometidos a amputación de miembros pélvicos con estado físico ASA I y II ya sea en forma electiva o de urgencia, de los cuales 30 para el Grupo K y 40 para el Grupo N. Ningún paciente se eliminó del estudio.

No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas, como edad, sexo, talla, índice de Masa Corporal (IMC), como se muestra en la Tabla 1; así como tampoco en el tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, diagnóstico quirúrgico, sangrado o en las enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica u otras (Tabla 2).

La tensión arterial sistólica (Tabla 3), la tensión arterial diastólica (Tabla 4), la frecuencia cardiaca (Tabla 5), la frecuencia respiratoria (Tabla 6) y la temperatura (Tabla 7), desde el momento basal y cada 30 minutos hasta los 300 minutos, no resultaron estadísticamente diferentes entre ambos grupos, ni tampoco se encontró variabilidad en cada grupo entre los diferentes tiempos. Sin embargo, la SpO₂ resultó menor, con una $p < 0.05$ (Gráfica 1), en el Grupo K, pero la variabilidad resultó similar entre los diferentes tiempos (Tabla 8) y los valores no disminuyeron a menos de 95%, y se mantuvieron dentro de límites normales.

La Escala Visual Análoga al Dolor (EVA), resultó significativamente menor en el Grupo K (Gráfica 2), en todos los tiempos en el área de recuperación anestésica, cada 30 minutos y a su egreso de la misma, a los 300 minutos (Tabla 9). Se tomó como satisfactorio una calificación de 3 o menos y como no satisfactorio, una calificación de más de 3, y se determinó un Riesgo Relativo de 0.36, con Intervalo de Confianza al 95% de 0.1972 – 0.6861, una Reducción Relativa del Riesgo de 0.64, una Reducción Absoluta del Riesgo de 0.455, y un Número Necesario a Tratar de 2.19.

La Escala de Bromage modificado con valor de (4 = 99% recuperación, 0 = sin movimientos), resultó estadísticamente similar entre los dos grupos.

El requerimiento de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), fue estadísticamente mayor en el Grupo N (Gráfica 3) en todos los tiempos, con una $p < 0.05$ (Tabla 10).

Los efectos adversos a los 0, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos posteriores al ingreso a la sala de recuperación de cuidados post operatorios resultó ser de cero en ambos grupos, por lo que el Número Necesario de Daño indeterminado.

DISCUSIÓN:

La teoría de “analgesia anticipada” hoy por hoy ha demostrado ser mejor en el manejo multimodal del dolor, postula que un analgésico administrado previamente a un estímulo doloroso tiene efectos beneficiosos que persisten después de los niveles plasmáticos hayan descendido por debajo del rango terapéutico, y evita la perpetuación del dolor. De forma que, intervenir sobre los cambios que puedan acontecer en el proceso neurofisiopatológico del dolor es fundamental para optimizar la analgesia postoperatoria.¹

Con dosis desde 0,15 mg/kg de ketamina previa a la incisión quirúrgica, puede reducir en un 60 % el consumo de morfina en las primeras 24 h del postoperatorio, y es el efecto más importante en las primeras 5 h.

A dosis plasmáticas subanestésicas (>100 ng / ml) posee una gran potencia analgésica, con lo que produce un periodo de analgesia postoperatoria prolongado hasta por 5 horas y con mejor efecto antes de la agresión quirúrgico levándose a cabo la teoría “analgesia anticipada”. Una gran cantidad de reportes que reflejan que a dosis subanestésicas el manejo del dolor en forma eficaz.²

Mitchell AC³, ha reportado la infusión de Ketamina intravenosa con buenos resultados variando en que si es de origen herpético llegando a utilizar 1.5mg/kg/h en el manejo de dolor crónico tipo neuropático muy severo. La OMS (Organización Mundial de la Salud) también reconoció a la Ketamina como agente anestésico esencial. Ayudando principalmente en el manejo de dolor neuropático por bloqueo competitivo del receptor de NMDA.

La Ketamina se ha usado en el dolor neuropático tal como neuropatía diabética que finalmente y con frecuencia lleva a someter a los pacientes a amputación de miembros pélvicos y consecuentemente dolor severo por miembro fantasma; no es suficiente el manejo del dolor con un AINE como es el caso con Ketorolaco que es un inhibidor de COX1 (Ciclooxigenasa 1).

De ahí que se convierte en un recurso potencial para el manejo del postoperatorio en este tipo de pacientes, en estudios previos se ha realizado con frecuencia a una dosis de Ketamina a 0.15mg/kg con respuesta favorable; nosotros evaluamos la disminución del EVA con una dosis de 0.5mg/kg y demostramos que no se presentan efectos adversos por lo que recomendamos su uso, con seguridad.

Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos. El Glutamato es el principal aminoácido excitatorio del SNC, puede participar en los procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. La acción del Glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores inotrópicos (AMPA: ácido propionico de alfa amino 3 hidroxilo 5 metil 4 isoxazol, NMDA y Kaínicos). La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica del SNC. El Glutamato o sus agonistas (NMDA, AMPA o ácido

Kaínico) están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso). Se analiza la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, memantina, amantadina, dextrometorfano y metadona). Los antagonistas de los receptores NMDA, se han considerado como una alternativa adecuada en el tratamiento del dolor neuropático. Son fármacos que habitualmente requieren la asociación de otros analgésicos, normalmente actúan como coadyuvantes.⁵

El N-metil-D-Aspartato (NMDA) es una amina excitatoria, cuyos receptores en el SNC pueden bloquearse también por la fenciclidina y la ketamina. El receptor del NMDA, posee un canal iónico acoplado y es miembro de la familia de receptores del glutamato, tiene propiedades excitatorias, que se ha implicado en la analgesia, anestesia y neurotoxicidad. La ketamina bloquea el canal iónico del receptor para el NDMA de forma uso-dependiente, es decir, ocurre sólo cuando el canal ha sido abierto y de forma estéreselectiva. Los efectos clínicos que se ven con dosis subanestésicas se deben al bloqueo de los canales iónicos del receptor del NMDA.⁶

El receptor de NMDA, se ha relacionado también con la “memoria del dolor”. El daño tisular periférico es capaz de sensibilizar las neuronas del asta dorsal, como consecuencia de ello, se puede ocasionar el procesamiento alterado de aferencias inocuas asociadas a estímulos dolorosos, produciendo alodinia (dolor causado por estímulos que normalmente no producen dolor) o hiperalgesia (respuesta incrementada a un estímulo normalmente doloroso).⁷⁻²⁰

De aquí su eficacia en la “preemptive analgesia” o analgesia anticipada, como prevención o factor reductor de una sensibilización central establecida.²¹

El componente espinal de la analgesia inducida por la Ketamina, se relaciona con una reducción de las respuestas excitatorias e inhibitorias producidas por estímulos perjudiciales y un descenso de la actividad normal espontánea de neuronas de rango dinámico amplio (wide dynamic range neurons) del asta dorsal. Esta acción anestésica se cree en parte relacionada con el efecto inhibitorio de la recaptura de noradrenalina, serotonina y dopamina.²²

A los receptores de NMDA se les ha involucrado en el control de la neuralgia postherpética, incluyendo la alodinia y “wind-up” dolor. Estos receptores también tienen protagonismo en la modulación de la percepción térmica.²³

Este estudio apoya las a investigaciones previas, con respecto a la administración de dosis sub anestésicas de Ketamina como adyuvante en el dolor neuropático tanto a la eficacia, ya que la Escala Visual Análoga al Dolor resultó menor en el Grupo K que en el Grupo N, y también apoya a la efectividad, ya que no se encontraron efectos secundarios en ninguno de los grupos estudiados., sin embargo, es necesario investigar mas en el tema, tanto con respecto a los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático, como en el manejo del mismo.

La administración de Ketamina a las dosis mencionadas, tiene un riesgo Relativo de 0.36, con Intervalo de Confianza al 95% de 0.1972 – 0.6861, esto es, que el riesgo de presentar dolor mayor a 3 en la Escala Análoga al Dolor sin la administración de Ketamina pre operatoria es del 36%.

La Reducción Relativa del Riesgo resultó de 0.64, esto es, que se reduce el riesgo de presentar un dolor mayor a 3 en el 64% de los casos en los cuales se administra Ketamina a las dosis y de la manera mencionada.

La Reducción Absoluta del Riesgo de 0.455, indica que, de cada 100 personas con la administración de Ketamina a estas dosis en el preoperatorio, el 45% de estas, tendrán un dolor con una calificación de 3 ó menor.

El Número Necesario a Tratar resultó de 2.19, número bastante bueno, casi igual a la administración de Morfina en otros tipos de dolor, y se interpreta como que necesitamos manejar 2 pacientes con Ketamina de manera ya indicada para evitar un dolor mayor a 3 en la Escala Visual Análoga al Dolor.

CONCLUSIONES:

En este estudio se concluye que la administración de Ketamina a dosis de 0.5 mg·Kg I.V. mas ketorolaco 60mg I.V., antes de la cirugía de amputación de miembros pélvicos es más eficaz que la administración única preoperatoria de ketorolaco 60 mg I.V. en cuanto al alivio de dolor evaluado con la Escala Visual Análoga al Dolor, durante el post operatorio inmediato y hasta las 5 horas; así, también, es igual de efectiva que la administración de ketorolaco, ya que no se encontraron efectos colaterales en ninguno de los grupos.

TABLAS

TABLA 1. - DIFERENCIA EN LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS ENTRE LOS DOS GRUPOS. * = p< 0.05.

	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30)	GRUPO N: KETOROLACO (N=40)	VALOR DE p:
EDAD (años)	63.53 ± 5.18	61.53 ± 11.23	> 0.05
FEMENINO	87%	83%	> 0.05
MASCULINO	13%	17%	> 0.05
TALLA (cm)	158.03 ± 2.25	158.28 ± 2.21	> 0.05
IMC (Kg/m ²)	27.47 ± 3.72	26.73 ± 4.24	> 0.05
ASA	2	2	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TABLA 2.- DIFERENCIA EN LAS VARIABLES CLÍNICAS ENTRE LOS DOS GRUPOS. * = p< 0.05.

	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30)	GRUPO N: KETOROLACO (N=40)	VALOR DE p: (Prueba exacta de Fisher)
DM	83.3133 %	80 %	> 0.05
HTS	30 %	35 %	> 0.05
IR	16.7 %	12.5 %	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

DM= Diabetes Mellitus; HTS= Hipertensión Arterial; Sistémica IR= Insuficiencia Arterial

TABLA 3.- DIFERENCIA EN LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (TAS) ENTRE LOS DOS GRUPOS EN POSTOPERATORIO. *
= p< 0.05.

TAS MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30) mmhg	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) mmhg	VALOR DE p: (Prueba de "t" no pareada)
BASAL'	134.93 ± 9.56	132.93 ±13.62	> 0.05
30 ' *	133.10 ± 8.62	135.88 ± 11	> 0.05
60 ' *	138.63 ± 9.29	134.87 ± 9.43	> 0.05
120 ' *	136.30 ± 10.82	134.87 ± 13.65	> 0.05
240 ' *	136.67 ± 8.96	134.87 ± 13.65	> 0.05
300 ' *	139.50 ± 7.89	137.10 ± 14.19	> 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P< 0.05	P > 0.05 P< 0.05	P > 0.05 P< 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TAS= Tensión Arterial Sistólica

TABLA 4.- DIFERENCIA EN LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (TAD) ENTRE LOS DOS GRUPOS EN EL POSTOPERATORIO. * = p< 0.05.

TAD MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30) mmhg	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) mmhg	VALOR DE p: (Prueba de "t" no pareada)
BASAL	82.27 ± 11.93	80.50 ± 10.55	> 0.05
30 ' *	82.50 ± 8.66	84.13 ± 9.84	> 0.05
60 ' *	86.63 ± 9.23	82.98 ± 9.06	> 0.05
120 ' *	81.43 ± 12.38	83.75 ± 9.65	> 0.05
240 ' *	83.63 ± 10.19	85.20 ± 11.09	> 0.05
300 ' *	87.90 ± 9.17	84.50 ± 11.59	> 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TAD= Tensión Arterial Diastólica

TABLA 5.- DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA CARDIACA (FC) ENTRE AMBOS GRUPOS EN EL POSTOPERATORIO. * = P < 0.05.

FC MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30) Latidos por minuto	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) Latidos por minuto	VALOR DE p (Prueba de "t" no pareada)
BASAL	79.43 ± 9.75	76.13 ± 8.44	> 0.05
30 ' *	91.53 ± 11.76	79.53 ± 10.65	> 0.05
60 ' *	88.17 ± 10.09	80.58 ± 10.48	> 0.05
120 ' *	85.07 ± 9.62	82.68 ± 11.31	> 0.05
240 ' *	85.43 ± 8.55	85.90 ± 13.31	> 0.05
300 ' *	83.53 ± 9.96	85.90 ± 12.98	> 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TABLA 6.- DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA (FR) ENTRE AMBOS GRUPOS EN EL POSTOPERATORIO.

*** = P < 0.05.**

FR MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30) Respiraciones por minuto	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) Respiraciones por minuto	VALOR DE p (Prueba de "t" no pareada)
BASAL	13.80 ± 0.71	13.95 ± 2.76	> 0.05
30 ' *	13.30 ± 0.75	13.43 ± 0.90	> 0.05
60 ' *	13.10 ± 0.60	13.38 ± 0.83	> 0.05
120 ' *	13.23 ± 0.67	13.40 ± 0.87	> 0.05
240 ' *	13.00 ± 0.69	13.35 ± 0.97	> 0.05
300 ' *	13.03 ± 0.76	13.25 ± 0.98	> 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TABLA 7.- DIFERENCIAS EN LA TEMPERATURA (TEMP) ENTRE AMBOS GRUPOS EN EL POSTOPERATORIO. * = P< 0.05.

TEMP MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N=30) °C	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) °C	VALOR DE p (Prueba de "t" no pareada)
BASAL	35.70 ± 0.53	35.58 ± 0.50	> 0.05
30 ' *	35.77 ± 0.50	35.65 ± 0.48	> 0.05
60 ' *	35.93 ± 0.45	35.85 ± 0.42	> 0.05
120 ' *	36.07 ± 0.36	36.05 ± 0.31	> 0.05
240 ' *	36.03 ± 0.32	36.10 ± 0.30	> 0.05
300 ' *	36.13 ± 0.34	36.08 ± 0.26	> 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TABLA 8.- DIFERENCIAS EN LA SATURACIÓN DE OXIGENO DE PULSO (SpO₂) ENTRE AMBOS GRUPOS EN EL POSTOPERATORIO. * = P< 0.05.

SPO2 MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30) %	GRUPO N: KETOROLACO (N=40) %	VALOR DE p (Prueba de "t" no pareada)
BASAL*	94.73 ± 2.42	97.45 ± 1.43	< 0.05
30'*	95.90 ± 2.29	98.33 ± 1.22	< 0.05
60'*	95.93 ± 2.18	98.70 ± 1.13	< 0.05
120'*	96.03 ± 2.12	98.88 ± 1.06	< 0.05
240'*	96.37± 1.95	98.83 ± 1.15	< 0.05
300'*	96.47 ± 1.92	98.83 ± 1.15	< 0.05
VALOR DE p: Prueba de Turkey: Prueba de Dunnett:	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05	P > 0.05 P < 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

TABLA 9.- DIFERENCIAS EN LA ESCALA ANÁLOGA VISUAL AL DOLOR (EVA) POSTERIOR AL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO ENTRE AMBOS GRUPOS.

*** = P < 0.05.**

EVA MINUTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N=30)	GRUPO N: KETOROLACO (N=40)	VALOR DE p (Prueba de "U" de Mann-Whitney)
AL SALIR*	0	0.40 ± 0.67	< 0.05
30 ' *	1 ± 0.5	1 ± 0.93	< 0.05
60 ' *	2 ± 0.83	2 ± 1.12	> 0.05
120 ' *	2 ± 0.55	3 ± 0.90	< 0.05
240 ' *	3 ± 0.48	3 ± 0.77	< 0.05
300 ' *	3 ± 0.50	4 ± 1.12	< 0.05
VALOR DE p:			

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

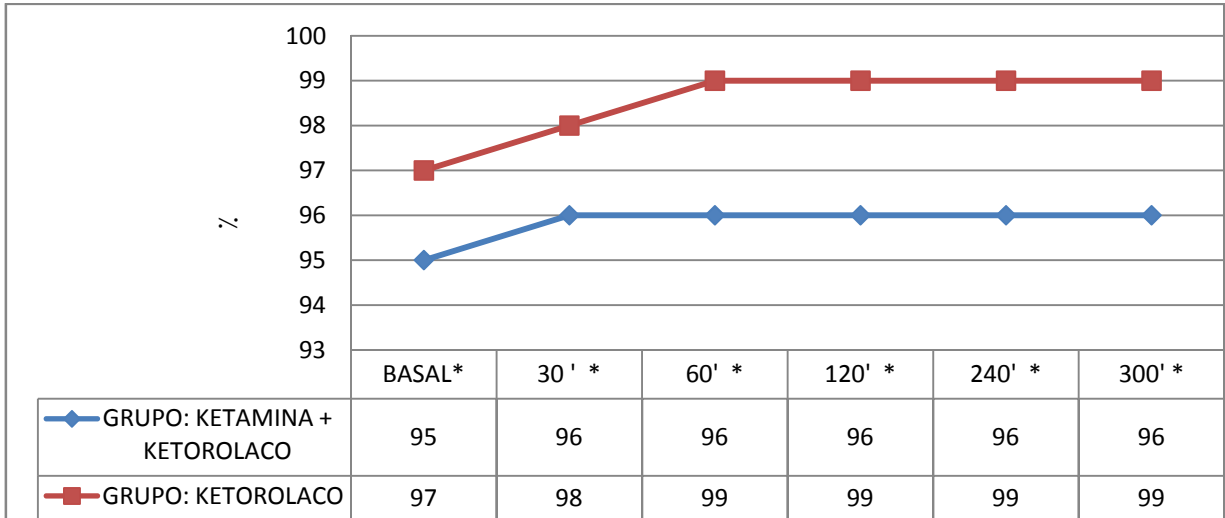
TABLA 10.- DIFERENCIAS EN LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGÉSICOS ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) POSTERIOR AL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO ENTRE AMBOS GRUPOS. * = P< 0.05.

REQUERIMIENTOS	GRUPO K: KETAMINA+KETOROLACO (N =30)	GRUPO N: KETOROLACO (N=40)	VALOR DE p (Prueba exacta de fisher.)
30 ' *	0%	0%	>0.05
60 ' *	3.3%	12.5%	>0.05
120 ' *	16.7%	45%	< 0.05
240 ' *	70%	72.5%	> 0.05
300 ' *	63%	67.5%	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

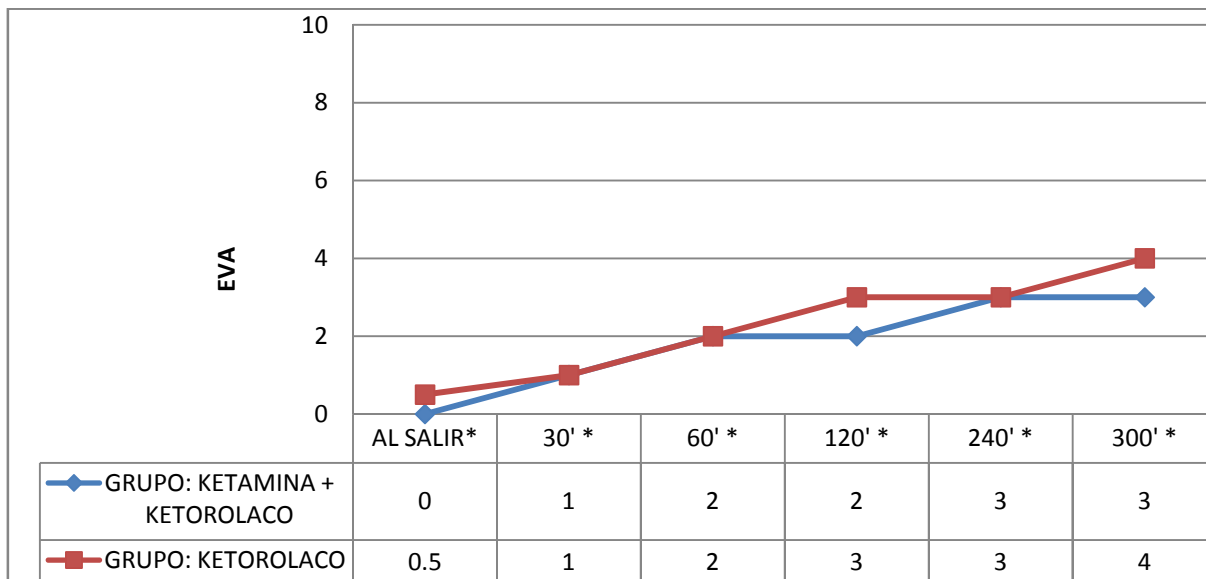
GRAFICAS

GRÁFICA 1.- DIFERENCIAS EN LA SATURACIÓN DE OXÍGENO DE PULSO (SPO2) ENTRE AMBOS GRUPOS.
 * = $p < 0.05$.



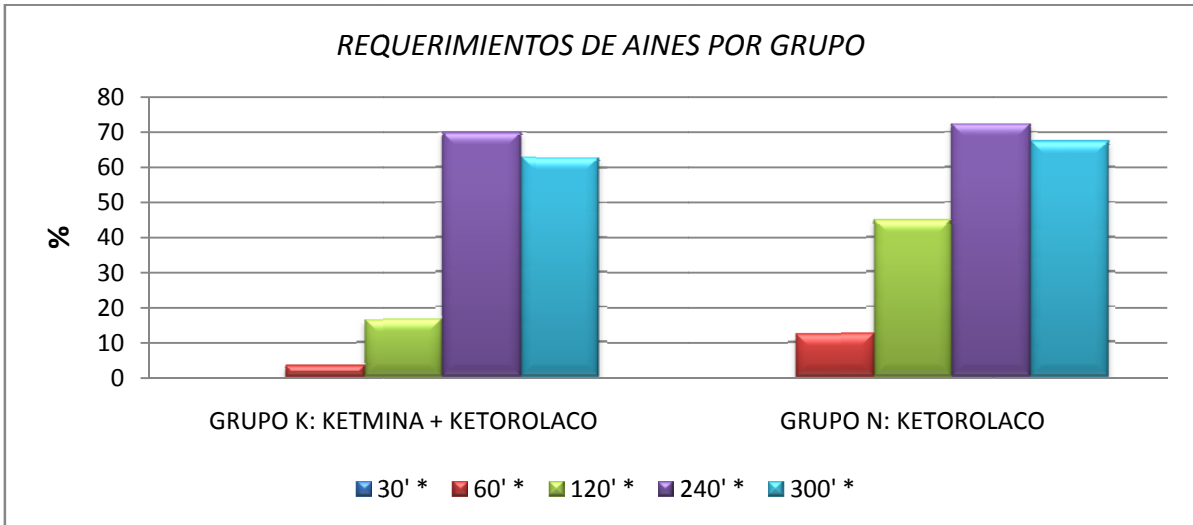
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

**GRÁFICA 2.- DIFERENCIAS EN LA ESCALA VISUAL ANÁLOGA AL DOLOR (EVA) ENTRE AMBOS GRUPOS. *
= p < 0.05.**



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

GRÁFICA 3.- DIFERENCIAS EN EL REQUERIMIENTO DE ANALGÉSICOS ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO ENTRE AMBOS GRUPOS. * = p < 0.05.



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

BIBLIOGRAFIA

1. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol*, 2003; 1(2): 107-20.
2. Portenoy RK, Cruciani RA. *Pain Management Secrets*. En prensa.
3. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*, 2000; 16(3 Suppl): S144-56.
4. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain*, 1991; 47(1):85-93.
5. E. Kandel ER, Siegelbaum SA. *Principles of Neural Science*. Nueva York, McGraw Hill Companies, 2000; pp 253-280.
6. Rothmund Y, Grusser SM, Liebeskind U, Schlag PM, Flor H. Phantom phenomena in mastectomized patients and their relation to chronic and acute pre-mastectomy pain. *Pain*, 2004; 107(1-2):140-6.
7. Chen YY, McDonald D, Cheng C, Magnowski B, Durand J, Zochodne DW. Axon and Schwann cell partnership during nerve regrowth. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005; 64(7):613-22.
8. Cruciani RA, Jabati S. *Current therapy in neurologic disease*, Vol 7. Nueva York, Mosby Inc., 2005. En prensa.
9. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Iconomou A, Kalofonos HP, Chroni E. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? *Support Care Cancer*, 2005; 13(8): 647-51.
10. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve*, 2005; 32(1):51-60.
11. Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, Gelderblom H, Unger C, Behringer D, Mross K. Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(13):4843-50.
12. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, G Vogelsang. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurol*, 2002; 59:1872-5.

13. Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, et al. Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother*, 2002; 14: 214-9.
14. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*, 2005; 352(13):1324-34.
15. Hadj Tahar A. Pregabalin for peripheral neuropathic pain. *Issues Emerg Health Technol*, 2005; (67):1-4.
16. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*, 2005; 6(4):253-60.
17. Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology (Williston Park)*. 2001; (11):1435-42.
18. Cruciani RA, B Lobban, D Lussier. Peer Viewpoint on "Mechanism and Management of Neuropathic Pain in Cancer" by Judith A. Paice. *J Support Oncol*, 2003; 1(2):117-19.
19. Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 1995; 63(2):163-72.
20. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *AnesthAnalg*, 2004; 98(2):408-13.
21. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, doubleblinded, cross-over study. *Anesth Analg*, 2000;91(4):960-6.
22. F. Aubrun . Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynecological surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2008; 25: 97-105
23. Annu Sarin Jolly, Pradeep Jain, Jayashree Sood, Ketamine-Current Uses and Future Perspectives. *J Anesth Clin Pharmacology* 2007; 23(2): 169-181.
24. Ong K. S, Lirk P, Seymour A. R, and. Jenkins B. J. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-773.

25. McCartney Collin J. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-D Aspartate Receptor Antagonists in preventive analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 98:1385-1400.

26. Aubrun M, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 2002; 97: 275-81.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

Este estudio es un estudio clínico, controlado, aleatorizado, que evalúa terapéutica, por lo que se considera, según el Reglamento de Salud en Materia de Investigación con un riesgo mayor al mínimo. Se realizó un consentimiento informado por escrito, apegado al Reglamento, donde se incluyeron, los objetivos, la justificación, los riesgos y las alternativas, asegurando así, el respeto a la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia al enrolarse en el estudio.

