



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”

EFFECTOS PSICOMIMÉTICOS DE LA KETAMINA A DOSIS SUBANESTÉSICAS EN
CIRUGÍA MAYOR NO CARDIACA

TESIS PRESENTADA POR
JORGE LUIS PEREIRA ZAMUDIO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ANESTESIÓLOGO

ASESOR: DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO
FECHA DEL EXAMEN 8 DE OCTUBRE DE 2018
LUGAR: HOSPITAL REGIONAL “IGNACIO ZARAGOZA”
CIUDAD DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

EFFECTOS PSICOMIMÉTICOS DE LA KETAMINA A DOSIS SUBANESTÉSICAS EN
CIRUGÍA MAYOR NO CARDIACA

Agradecimientos

Gracias a Dios por ser el dador de la vida, sin él nada es posible.

A mis padres y a mi hermana por ese amor y apoyo incondicional que siempre me han permitido seguir adelante en todos mis proyectos.

A mis profesores y amigos, gracias sinceras por compartir sus conocimientos y su valiosa experiencia conmigo.

Tabla de Contenido

Introducción	5
Problema de Investigación	6
Justificación.....	7
Objetivos	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos	8
Hipótesis.....	9
Marco Teórico.....	10
Diseño Metodológico	13
Tipo de Estudio	13
Cálculo de la muestra	13
Criterios de Inclusión	14
Criterios de exclusión.....	14
Criterios de eliminación	14
Operacionalización de las variables	15
Definición del plan de procesamiento, presentación de la información y recolección de datos.	19
Cronograma de actividades	21
Diseño de análisis.....	22
Implicaciones éticas	22
Resultados	23
Tablas y Gráficos	24
Discusión.....	29
Conclusiones	30
Anexos.....	31
Bibliografía.....	35

Introducción

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP por sus siglas en inglés) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial”, y nada es más potencialmente inherente al dolor que la lesión nociceptiva aguda producto del estímulo quirúrgico.

Si tenemos en cuenta que un porcentaje cercano al 80% de los pacientes sufre dolor agudo postoperatorio y que el porcentaje de dolor que puede llegar a un estado crónico va desde el 20-80% dependiente del tipo de cirugía y del daño a fibras nerviosas; lo que a su vez se traduce directamente en aumento de la morbimortalidad con consecuencias a nivel anatómico, funcional y mental; entendemos el deber apremiante de prevenir que este se desencadene.

Dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento del dolor a la fecha de hoy se cuenta con varios grupos de medicamentos de diversa acción incluyendo analgésicos opioides, analgésicos no esteroideos, anestésicos locales, moduladores del dolor y medicamentos adyuvantes. La evidencia científica más reciente apoya el uso de dos o más medicamentos con mecanismo de acción diferente en lo que se conoce como terapia multimodal, y la cataloga como la mejor aproximación para tratar eficazmente el dolor.

La ketamina como fármaco anestésico/analgésico constituye una herramienta valiosa con la que el anestesiólogo puede tratar el dolor moderado a intenso, no obstante como cualquier fármaco no está exento de efectos secundarios indeseables siendo el más temido por sus manifestaciones clínicas el delirium postoperatorio.

Debido a que el delirium postoperatorio asociado al uso de ketamina se relaciona con más frecuencia a la dosis y el tiempo de infusión del medicamento; corresponde al anestesiólogo el conocimiento individualizado de los factores de riesgo e indicaciones precisas para su uso, ofreciendo de esta forma los particulares beneficios del fármaco reduciendo la incidencia del dolor crónico postquirúrgico, mientras se disminuye o eliminan sus efectos secundarios.

Problema de Investigación

El delirium postoperatorio constituye un problema importante de morbimortalidad de etiología multifactorial que involucra a algunos fármacos anestésicos utilizados durante la cirugía. Según (Hamilton, et al, 2017, pág. 1) en Norteamérica se realizan aproximadamente 51 millones de cirugías al año presentándose delirium postoperatorio en más del 50% en pacientes con alto riesgo (población geriátrica) así como un incremento de hasta 4 veces más en mortalidad (24.9%) por este hecho. La ketamina como agente anestésico a diferentes dosis ofrece una ventaja al interactuar como antagonista de los receptores NMDA modulando la percepción del dolor, por otra parte también son conocidos los efectos de este fármaco a nivel supraespinal o también llamados efectos psicomiméticos como son las alucinaciones, pesadillas y la agitación psicomotora; por lo que el uso de este fármaco como agente adyuvante de la anestesia general se ha subestimado debido a los anteriores efectos.

Debido a lo anteriormente planteado surge nuestro problema de investigación: ¿En todos los pacientes a los que se les administra ketamina en infusión a dosis subanestésicas, se presentan efectos psicomiméticos en el postoperatorio inmediato?

Justificación

La Ketamina es un compuesto con propiedades farmacológicas características que lo hacen muy útil en la práctica médica del anesthesiologo. A dosis subanestésicas o analgésicas brinda una analgesia esperada al modular efectivamente el dolor (mejor hasta en un 78% en los grupos tratados con ketamina) por mecanismos tanto a nivel espinal como supraespinal. Sin embargo el temor de los efectos psicomiméticos que se pueden presentar con el uso de este fármaco han infraestimado su uso delimitándolo a situaciones muy específicas. Con el presente estudio se pretende demostrar la baja frecuencia de efectos psicomiméticos con el uso de ketamina a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) obteniendo el beneficio del medicamento en la analgesia multimodal lo cual dicho de otra forma se traduce en un menor dolor postoperatorio, menor consumo de analgésicos principalmente de tipo opioide, menor estancia hospitalaria por esta causa, menor costo institucional por internación y mayor calidad de la atención al derechohabiente.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la presencia de efectos psicomiméticos (alucinaciones, agitación, y delirium en el postoperatorio inmediato posterior a la administración de ketamina en infusión a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) en pacientes bajo anestesia general de cirugía mayor no cardíaca.

Objetivos Específicos

- Identificar la presencia de delirium en los pacientes en el postoperatorio inmediato.
- Observar la presencia de pesadillas manifestadas por los pacientes en el postoperatorio inmediato.
- Reconocer la existencia de agitación psicomotora presentada por los pacientes en el postoperatorio inmediato.
- Medir el grado de dolor agudo en el postoperatorio inmediato

Hipótesis

Hipótesis de trabajo: La administración de ketamina a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) durante el transanestésico de cirugías mayores no cardíacas no ocasiona efectos psicomiméticos en el postoperatorio inmediato.

Hipótesis alterna: La administración de ketamina a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) durante el transanestésico de cirugías mayores no cardíacas ocasiona efectos psicomiméticos en el postoperatorio inmediato.

Hipótesis nula: No existen diferencias estadísticas entre la administración de ketamina a dosis subanestésicas y de placebo en la aparición de delirium postoperatorio de cirugías mayores no cardíacas.

Marco Teórico

La ketamina es un compuesto anestésico derivado de la fenciclidina desarrollado por químicos de la compañía Parke Davis en 1956 (Linda Li, Phillip E. Vlisides, 2016). Inicialmente se observó que este compuesto era capaz de producir diversos estados de alteración de la conciencia tanto en animales como en seres humanos; así según Domino and Lubby causa un estado de emborrachamiento en roedores, delirium en perros, estados catalépticos en aves y anestesia en monos. Fue por estos efectos indeseables que en principio se restringió su uso en la población humana.

Conforme avanzaba el conocimiento en farmacocinética; se logró purificar el compuesto inicial (la fenciclidina) obteniendo así la ketamina, identificada como CI-581 cuya potencia es 10 veces menor que la primera, su tiempo de acción es menor, aunque conserva su potencial analgésico-anestésico. Fue así como se inició su uso como agente anestésico hacia la década de los 60s por dos profesores de la universidad de Michigan en EE.UU., el doctor Edward Domino (Farmacólogo) y el doctor Guenter Corssen (anestesiólogo) en una serie de estudios con pacientes de un amplio rango de edades en diversos procedimientos quirúrgicos describiendo un inicio rápido de acción, analgesia optima durante la cirugía, el estado disociativo característico de este fármaco y una menor incidencia e intensidad en el delirium residual a comparación con la fenciclidina.

Se define como delirium al síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por una alteración aguda y fluctuante de la conciencia que se acompaña de alteraciones cognitivas y perceptivas las cuales se instauran en un periodo breve de tiempo generalmente horas o días y que tienen carácter reversible (Carillo, Raul E.; Carillo, Jorge R., 2007). Es importante acotar la variada etiopatogenia de este fenómeno así encontramos causas asociadas a enfermedades médicas, delirium inducido por sustancias, después de procedimientos quirúrgicos y una gran mayoría que sigue siendo de causa idiopática (Hudetz Judith A, Patterson Kathleen , 2009). Aunque la fisiopatología exacta se desconoce se cree que desbalances tanto anatómicos como fisiológicos en los neurotransmisores que modulan el control de la función cognitiva, el comportamiento y el estado anímico están involucrados. Para el caso concreto de los procedimientos quirúrgicos se postula que el delirium se origina a partir de factores propios de la situación como: el estrés quirúrgico, desajustes en los procesos inflamatorios y de la coagulación, medicamentos anestésicos empleados, privación de sueño, la recuperación después de una cirugía mayor y factores asociados con el ambiente del hospital.

Desde una perspectiva anatómica se conoce por medio del uso de estudios imagenológicos de última tecnología como tomografía computarizada por emisión de positrones y resonancia magnética funcional, que las áreas cerebrales que se afectan durante un proceso de delirium son las áreas corticales mayores del cerebro ubicadas en la región prefrontal y parietal posterior no dominante; así como afecciones en otras áreas incluyendo el tálamo anterior, los ganglios basales y la corteza temporooccipital también se han visto involucradas en el delirium postoperatorio.

En Norteamérica se llevan a cabo más de 51 millones de procedimientos quirúrgicos al año y en poblaciones de alto riesgo quirúrgico, hasta el 50% (10-80%) de los pacientes pueden desarrollar delirium postoperatorio (Hamilton, et al., 2017, pág. 1); usualmente este fenómeno ocurre durante los 3 primeros días después de la cirugía. Solamente el 4% de la población anciana con delirium se recupera completamente al momento del egreso del hospital y 80% tienen algún grado de afectación residual hasta 6 meses después de evento quirúrgico (Hudetz Judith A, Patterson Kathleen , 2009).

Estudios como los realizados por Hudetz Judith A, Patterson Kathleen , 2009 han encontrado un papel protector de la ketamina en la aparición de delirium postoperatorio, aunque los mecanismos por los cuales ocurre dicho efecto permanecen inciertos, son 3 los ejes principales sobre los que actúa: a nivel del receptor de NMDA, sobre el sistema inmunitario, y sobre la regulación de neurotransmisores del SNC.

Se sabe que las neuronas isquémicas liberan glutamato al espacio extracelular, de esta forma activan el receptor de NMDA incrementando la concentración de calcio intracelular produciendo la muerte celular. La ketamina es un antagonista de dicho receptor por lo tanto reduce la pérdida neuronal por este mecanismo principalmente en zonas de la corteza cerebral mejorando de esta forma el resultado neurológico tras la isquemia en un efecto que parece ser de “preacondicionamiento”.

Los efectos sobre la cascada inflamatoria incluyen la supresión de la expresión del factor nuclear κ B involucrado en la transcripción de genes que codifican para citosinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral α , IL-6, IL-8 y atenúa el factor de necrosis tumoral inducido por lipopolisacáridos.

A nivel de los neurotransmisores se ha observado que un desarreglo, específicamente la disminución de acetilcolina y serotonina junto con un aumento de la concentración de dopamina contribuyen a la aparición de delirium. La ketamina ha demostrado su efecto en el sistema colinérgico promoviendo la liberación de acetilcolina principalmente a nivel de la médula espinal y este mecanismo puede teóricamente jugar un papel en la atenuación del delirium postoperatorio.

Por otro lado, también encontramos trabajos realizados por investigadores como (Avidan Michael S, Maybier Hannah, 2017) los cuales encontraron dentro de su ensayo clínico

controlado que dosis subanestésicas únicas de ketamina de 0.5mg-1mg/kg de peso no redujeron la incidencia de delirium postoperatorio en pacientes adultos mayores después de cirugía mayor y sin embargo aumentaban la incidencia de las pesadillas y alucinaciones en el postoperatorio por lo que no recomiendan el uso de este medicamento para tal fin.

El uso de ketamina también ha encontrado su lugar en contextos diferentes al quirófano, por ejemplo estudios realizados por (Scaggs, Thomas R.; Glass, David M.; Hutchcraft, Megan G.; Weir, William B., 2016) serie de casos retrospectivos, en los que describen que la ketamina es segura y efectiva en el tratamiento del delirium en el servicio de urgencias prehospitalarias de un hospital de Illinois, EEUU; para ello se hizo una comparación de los principales medicamentos utilizados para controlar el estado de delirium de forma aguda; benzodiazepinas como el midazolam y antipsicóticos como el haloperidol. En su experiencia respaldan que las benzodiazepinas no son el medicamento ideal para sedar a pacientes con síndrome de delirium excitatorio ya que su inicio de acción toma varios minutos y sus efectos secundarios incluyen pérdida del control de los reflejos protectores de la vía aérea y depresión respiratoria. Los antipsicóticos inyectables como el haloperidol también presentan algunos inconvenientes en su uso ya que su inicio de acción también es relativamente lento y además pueden producir alteraciones de la conducción cardíaca (prolongación del intervalo QTc). La ketamina en comparación con los medicamentos tradicionales para controlar el delirium tiene un rápido y predecible inicio de acción (3-4 min) cuando se da por vía intramuscular y no afecta de forma adversa el control de la vía aérea, la respiración, la frecuencia cardíaca o la tensión arterial. Para estos autores la ketamina cumple con las características requeridas como medicamento ideal para el control del síndrome de delirium excitatorio las cuales son 1. Uso por vía intramuscular 2. Inicio de acción rápido 3. Efectivo 4. Confiable y 5. Seguro.

Por lo anteriormente expuesto vemos que la evidencia científica al respecto del uso de la ketamina es ciertamente contradictoria y confusa en cuanto a su postura al considerar este medicamento como factor de riesgo o como factor protector frente al delirium postoperatorio.

Una de las diferencias primordiales con el presente estudio radica en la dosis utilizada y la forma de administración del medicamento. Se considera que al utilizar dosis más bajas de ketamina (0.1mg/kg) que las utilizadas por otros estudios (de 0.5-1mg/kg) y en forma de infusión en vez de bolos, se ajustaría más con el verdadero concepto de dosis subanestésicas (<0.5mg/kg) sugerida por la literatura; por lo que se demostraría la utilidad que tiene la ketamina como ayudante útil dentro de la anestesia general sin tener como efecto secundario el delirium y la agitación psicomotora residual del mismo.

Diseño Metodológico

Tipo de Estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.

Cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó en base a la fórmula de comparación de dos o más proporciones con un 10 % de pérdidas. Cada grupo tendrá 40 pacientes.

Comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES (Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)	
	Indique número del tipo de test
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	2 BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	90%
Poder estadístico	80%
P ₁ (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	18%
P ₂ (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	45%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	36
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	10%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	40

Criterios de Inclusión

- Edad mayor de 18 años y menor de 70.
- ASA I-II-III.
- Pacientes sin déficit neurológico Glasgow 15/15.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de abuso de drogas.
- Paciente con extubación prolongada prevista.
- Pacientes con cualquier alteración cognitiva (alteraciones del lenguaje, daño sensorial, desordenes psiquiátricos, demencia, trastorno bipolar, esquizofrenia).
- Pacientes de neurocirugía o cirugía cardíaca.
- Pacientes con tratamientos previos con tramadol o neuromoduladores de forma crónica.

Criterios de eliminación

- Pacientes a los que se les administre benzodiazepinas o atropina durante el acto anestésico y/o unidad de cuidados postanestésicos.
- Pacientes en estado de choque o hipoperfusión tisular severa
- Pacientes con alergia a la ketamina

Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el momento del nacimiento del individuo.	Años	Cuantitativa	Continua	Prueba t de student
Género	Característica que identifica al individuo según su sexo sea hombre o mujer.	Masculino Femenino	Cualitativo	Nominal Dicotómica	Chi cuadrado X ²
Peso	Medida de la masa de un cuerpo medica en kilogramos	Kilogramos	Cuantitativa	Continua	Prueba t de student
Talla	Característica de la medida en centímetros de la longitud del cuerpo humano de la cabeza a los pies en bipedestación	Centímetros	Cuantitativa	Continua	Prueba t de student
Riesgo ASA	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	ASA I: Paciente saludable sometido a cirugía electiva ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención. ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética),	Cualitativa	Ordinal	Chi cuadrado X ²

		<p>insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.</p> <p>ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardiaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.</p> <p>ASA V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.</p>			
Duración de la cirugía	Tiempo en minutos desde que se realiza la incisión quirúrgica	Minutos	Cuantitativa	Continua	Prueba t de student

	hasta que se termina el procedimiento quirúrgico				
Dolor postoperatorio	Grado de intensidad del dolor que refiere el paciente durante el postoperatorio inmediato según la escala visual análoga EVA.	<p>Escala Visual Análoga</p> <p>0: Sin dolor</p> <p>10: Máximo dolor posible</p> <p>1-2: Dolor leve</p> <p>3-4: Dolor moderado</p> <p>5-6: Dolor fuerte</p> <p>7-8: Dolor muy fuerte</p> <p>9-10: Dolor intenso</p> <p><i>Adendum:</i> Rescate analgésico a partir de valoración EVA 5 con tramadol 1mg/kg peso IV</p>	Cuantitativa	Continua	Prueba t de student
Hipotensión	Cifra de tensión arterial media por debajo de 60 mmHg	<p>Tensión arterial media por debajo de 60 mmHg</p> <p><i>Adendum:</i> En caso de hipotensión sostenida se empleará: efedrina 5-10mg IV dosis respuesta.</p>	Cuantitativa	Discreta	Prueba t de student
Bradicardia	Numero de latidos cardiacos por debajo de 60 latidos por minuto	<p>Frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto.</p> <p><i>Adendum:</i> En caso de bradicardia sostenida que no remita al tratamiento inicial con vasopresor se empleará: atropina 10mcg/Kg IV dosis respuesta.</p>	Cuantitativa	Discreta	Prueba t de student
Agitación o sedación	Grado de agitación o sedación que presenta el paciente al momento de la valoración según la escala de RASS (Richmond	<p>+ 4 (combactivo): combactivo, violento, peligro inmediato para el grupo</p> <p>+ 3 (Muy agitado): agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres</p> <p>+ 2 (Agitado): Movimientos</p>	Cuantitativa	Discreta	Prueba t de student

	agitation-sedation scale)	<p>frecuentes sin propósito, lucha con el respirador</p> <p>+ 1 (Inquieto): Ansioso pero sin movimientos agresivos o violentos</p> <p>0 (Despierto y tranquilo)</p> <p>- 1 (Somnoliento): No está plenamente alerta pero se mantiene despierto por más de 10 segundos</p> <p>- 2 (Sedación leve): Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos.</p> <p>- 3 (Sedación moderada): Movimiento de apertura ocular a la voz, sin contacto visual</p> <p>- 4 (Sedación profunda): Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al movimiento</p> <p>- 5 (sin respuesta): Sin respuesta a la voz o al estímulo físico.</p> <p><i>Adendum:</i> En caso de que el paciente presente agitación psicomotora con RASS ≥ 2 y delirium sobreagregado se empleará haloperidol 5mg IV dosis inicial. Si solo presenta agitación psicomotora dexmedetomidina 0.5-1 mcg/kg subcutáneo.</p>			
Delirium	Presencia o no de delirium en el paciente afirmado en la puntuación	Presencia de delirium según método clínico CAM	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Chi cuadrado X^2

	obtenida por el método de valoración clínica para personal no psiquiatra - CAM (confusión assessment method)	Si No Ver Anexo 1 <i>Adendum:</i> En caso de presentar delirium se empleará: haloperidol 5mg IV dosis inicial.			
Pesadillas	Trastorno de la conducta durante el sueño relacionada con el sueño REM caracterizada por el miedo y la ansiedad que puede llegar a despertarle.	Presencia de pesadilla referidas por el paciente. Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Chi cuadrado X ²

Definición del plan de procesamiento, presentación de la información y recolección de datos.

Previa autorización del protocolo por el comité de ética e investigación del hospital. Se realiza el presente estudio en pacientes derechohabientes del ISSSTE, sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, en el Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”.

Los procedimientos quirúrgicos idóneos para la realización del protocolo de investigación se seleccionaran de acuerdo a la programación quirúrgica del día. Tanto el anestesiólogo responsable del procedimiento como el paciente desconocen a que grupo fueron asignados (doble ciego) ya que se contará en el transcurso de la investigación con la participación de un tercer investigador (también anestesiólogo) que será el encargado de preparar las soluciones de ketamina Vs placebo y además en base a una tabla de aleatorización asigna a los pacientes a cada grupo de investigación. El investigador principal dentro del equipo anestésico que no conoce que medicamento ha recibido el paciente evaluará utilizando la hoja de recolección de datos con número de folio correspondiente, los parámetros principales del protocolo.

Todos los pacientes recibirán solución isotónica de cristaloides (5ml/kg) antes de la inducción anestésica para minimizar el riesgo de hipotensión arterial después de la

inducción anestésica y serán preoxigenados por 3 minutos con bolsa reservorio FiO₂: 100% antes de la intubación para la prevención de la hipoxia.

El monitoreo transanestésico se realizara con el equipo incluido dentro de la máquina de anestesia marca Dräger incluyendo EKG, TANI, oximetría, BIS, capnografía y TOF.

Después de la inducción anestésica si el paciente no cuenta con una segunda línea intravenosa, se colocara una para la administración exclusiva del medicamento de estudio con punzocat número 18 y solución NaCl0.9%

En todos los pacientes la inducción se realizara con propofol (2-3mg/kg IV) fentanilo (2-4mcg/kg/IV) y un relajante neuromuscular no despolarizante (vecuronio, cisatracurio)

Una vez se corrobore pérdida de conciencia del paciente y condiciones óptimas de anestesia, se realizara laringoscopia directa con hoja número 3-4 Macintosh y se colocara sonda orotraqueal tipo Murphy de diámetro interno a necesidad del paciente. Después de la intubación orotraqueal, los pacientes serán mecánicamente ventilados usando un sistema circular semicerrado con un flujo de gas fresco a 2lt/min para el mantenimiento anestésico ajustado para alcanzar valores de EtCO₂ entre 30-35mmHg. No se permitirá el uso de anestésicos locales.

Para el mantenimiento anestésico se usará Dexflurano 6%-8% o Sevoflurano 1.5-2% para mantener valores de CAM entre 0.7-1.0 y fentanilo en bolos de 50mcg cada 20 minutos.

Con base a la asignación aleatoria de pacientes a través de una tabla de números aleatorizados se distribuirán los pacientes en los siguientes dos grupos:

- Grupo K: infusión de ketamina a dosis subanestésicas 0.1mg/kg/hora por medio de bomba de 2 vías volumétrica para adulto Plum A+™ de la marca Hospira 50 mg de ketamina aforado a volumen 250ml de NaCl0.9%
- Grupo P: infusión de solución isotónica de cristaloides 250ml de NaCl0.9%
- Cabe resaltar que el medicamento será preparado por un tercer investigador y será proporcionado directamente al anesthesiólogo encargado del procedimiento anestésico ignorando este la composición del mismo ya que las dos bolsas son idénticas y solo estarán rotuladas mediante un número de folio correspondiente con la tabla de aleatorización.
- Se iniciará la infusión del medicamento inmediatamente después de la intubación orotraqueal y se mantendrá hasta 15 minutos de la conclusión de la cirugía

Si es necesario se suplementara dosis adicional de fentanilo 1-2mcg/kg antes de la incisión de piel.

Durante la fase de despertar, el flujo de gas fresco se incrementara al volumen minuto de forma individual de cada paciente.

Se realizará reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular en caso de obtener TOF menor de 0.9 usando neostigmina 25mcg/kg.

La administración del agente hipnótico se detendrá al momento de la colocación de apósitos en la herida.

Se administrará tramadol 100mg IV para la analgesia postoperatoria la cual comenzara al momento del cierre quirúrgico y continuara por horario cada 8 horas según sea necesario.

Para la valoración de dolor postoperatorio se utilizara la escala visual análoga (EVA) cada 20 minutos por la primera hora así (cada 20, 40, 60 min) una vez los pacientes alcance una puntuación de Aldrete ≥ 9 .

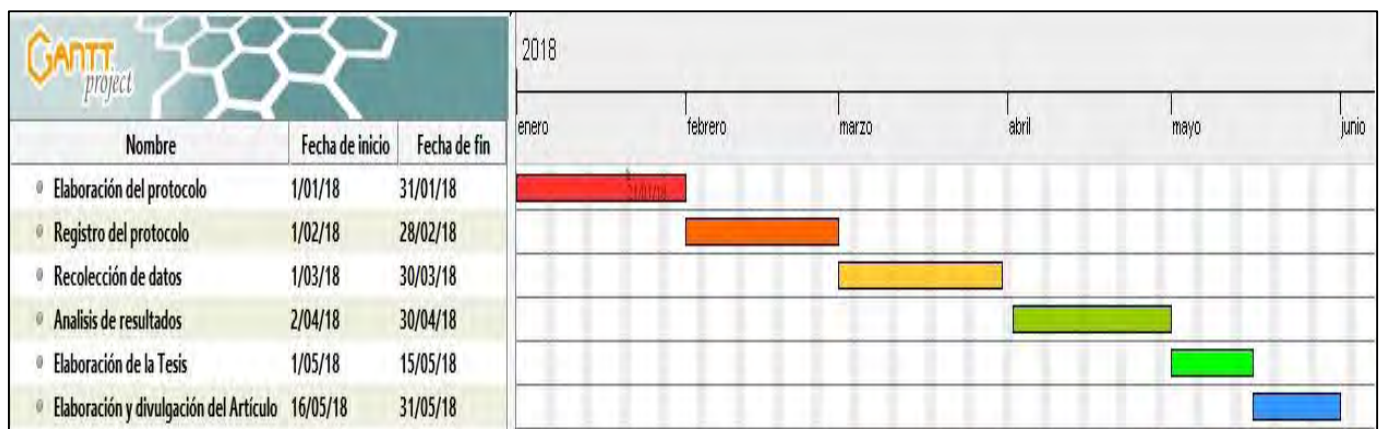
La función cognitiva se evaluara usando test individualmente a cada paciente en 3 ocasiones. Antes de la cirugía para obtener un valor basal (T_0), postoperatorio después que los pacientes alcancen una puntuación Aldrete ≥ 9 y a los 60 minutos

El grado de agitación psicomotora se evaluará usando la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS *Richmond Agitation-Sedation Scale*) cada 20 minutos una vez el paciente alcance una puntuación de Aldrete ≥ 9 .

La presencia de pesadillas y alucinaciones se preguntara de forma directa una vez el paciente alcance una puntuación de Aldrete ≥ 9 y a los 60 minutos posteriores.

Finalmente con la información recogida se terminará el estudio analizando los resultados, para esto se contará con la utilización del paquete estadístico Epiinfo 7.2.

Cronograma de actividades



Diseño de análisis

El análisis estadístico se realizó en base el programa Epi Info 7.0 para Windows. (Epi Info™, division of Health Informatics & Surveillance (DHIS), center for Surveillance, Epidemiology & Laboratory Services (CSELS)). El análisis descriptivo se llevó a cabo considerando media, desviación estándar (DE) y porcentaje. Respectivamente, para el estudio analítico se realizó un test de Kruskal-wallis para dos grupos considerando como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Implicaciones éticas

Se incluye forma de consentimiento informado (Ver anexos)

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos internacionales de investigación clínica llamados estándares internacionales de estudios clínicos denominados de “buenas prácticas clínicas” así mismo está apegado al reglamento de investigación en materia de salud de la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Todo esto para asegurar el adecuado cumplimiento de las buenas prácticas clínicas para estudios farmacéuticos de la comunidad europea (CPM Corning part of safety in medical products, Brussels 1990) y a la declaración de Helsinki, de 1964, y enmendada por la 29a asamblea medica mundial, Tokio Japón en octubre de 1975; 35a asamblea medica mundial en Venecia Italia en octubre de

1983; 41a asamblea medica mundial Hong Kong septiembre 1989, 48a asamblea general de Somerset West, Sudáfrica octubre 1996, 52a asamblea general de Edimburgo escocia octubre de 2000, y la 59a asamblea general de Seúl corea octubre de 2008, en lo referente a la investigación médica en humano. Haciendo valer además la declaración de ginebra de la asociación médica mundial que vincula al médico con la fórmula de velar solicitadamente y ante todo por la salud del paciente y con el código internacional de ética médica el cual afirma que el médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste la atención médica.

Resultados

En el presente trabajo se estudiaron a 80 pacientes divididos en 2 grupos de manera aleatorizada. En el grupo K el 52.50% de los pacientes pertenecían al género femenino y el 47.50% al masculino, la media de edad fue 48.25 DE 14.45 años; en el grupo P el 65% pertenecía al género femenino y 35% al masculino, la media de edad fue 49.75 DE 15.37 años (Grafica 1). El estado físico del ASA, el 61.25% de los pacientes fue ASA II. La media de duración del tiempo anestésico fue 111.28 DE 55.18 minutos y de tiempo quirúrgico 87.86 DE 52.27 minutos. El tipo de cirugía predominante fue de ortopedia seguido de cirugía general. (Tabla 1).

La prueba Confusion Assessment Method (CAM) para la detección de delirium fue positiva en 2 pacientes del grupo K y 2 pacientes del grupo P a los 20 minutos de egresar del quirófano, con un riesgo relativo de 1.00, sin encontrar diferencia significativa a través de χ^2 . (Tabla 2). Otros aspectos evaluados dentro de los síntomas psicomiméticos con la utilización de ketamina son las pesadillas y alucinaciones, las cuales no se presentaron durante el periodo de observación de los pacientes en ambos grupos.

En el grupo K la media de EVA a la llegada a la UCPA fue 1.35 DE 1.79 puntos y a los 60 minutos de 1.02 DE 1.59 puntos, con EVA promedio 1.18 puntos; versus el grupo P en el cual la media de EVA a la llegada a la UCPA fue 2.15 DE 4.02 puntos y a los 60 minutos de 2.00 DE 1.78 puntos, EVA promedio para el grupo P 2.07 puntos. Se encuentra diferencia significativa en ambos grupos mediante la aplicación de la prueba Man-whitney/Wilcoxon de dos colas (Kruskal-Wallis) con una $p < 0.05$. (Gráfico 2).

El consumo de tramadol para el grupo K fue 11.25 DE 30.98 mg contra grupo P de 36.25 DE 45.27 mg, mostrando diferencia significativa con una $p < 0.05$ mediante la prueba de Man-whitney/Wilcoxon de dos muestras (Kruskal-Wallis) (Gráfico 3).

Dentro de los parámetros hemodinámicos analizados encontramos hipotensión (TAM menor de 60mmHg) en el grupo K en 8 pacientes versus 10 pacientes del grupo P; con un riesgo relativo de 1.066; sin encontrar diferencia significativa a través de χ^2 . La bradicardia se presentó en 4 casos en ambos grupos sin mostrar diferencia significativa.

Tablas y Gráficos

Tabla 1. Datos demográficos

	<i>Todos los grupos</i>	<i>Grupo Ketamina</i>	<i>Grupo Placebo</i>
Edad (años)	49 (DE 14.84)	48.25 (DE 14.45)	49.75 (DE 15.37)
Hombres (años)	33 (41.25%)	19 (47.50%)	14 (35%)
Mujeres (años)	47 (58.75%)	21 (52.50%)	26 (65%)
Peso (kg)	72.56 (DE 13.73)	73.97 (DE 13.48)	71.15 (DE 14.00)
Talla (cm)	161.28 (DE 8.49)	161.95 (DE 9.32)	160.65 DE (7.65)
ASA I (%)	4 (5.00%)	1	3
ASA II (%)	49 (61.25%)	29	20
ASA III (%)	27 (33.75%)	10	17
Duración de Cirugía (minutos)	87.86 (DE 52.27)	91.35 (DE 61.01)	84.37 (DE 42.29)
Duración anestesia (minutos)	111.28 (DE 55.18)	116.35 (DE 63.29)	106.25 (DE 45.94)
Tipo de cirugía			
• C. de Tórax			
• Cirugía general	1	0	1
• Cirugía maxilofacial	24	8	16
• Oncocirugía	1	1	0
• Ortopedia	17	5	12
• Otorrinolaringología	29	20	9
	8	6	2

Tabla de datos demográficos. En la primera columna se muestra los datos de forma combinada de los grupos Ketamina y placebo (columnas 2 y 3). Kg: kilogramo, cm: centímetros, DE: desviación estándar.

Fuente: Hoja de recolección de datos

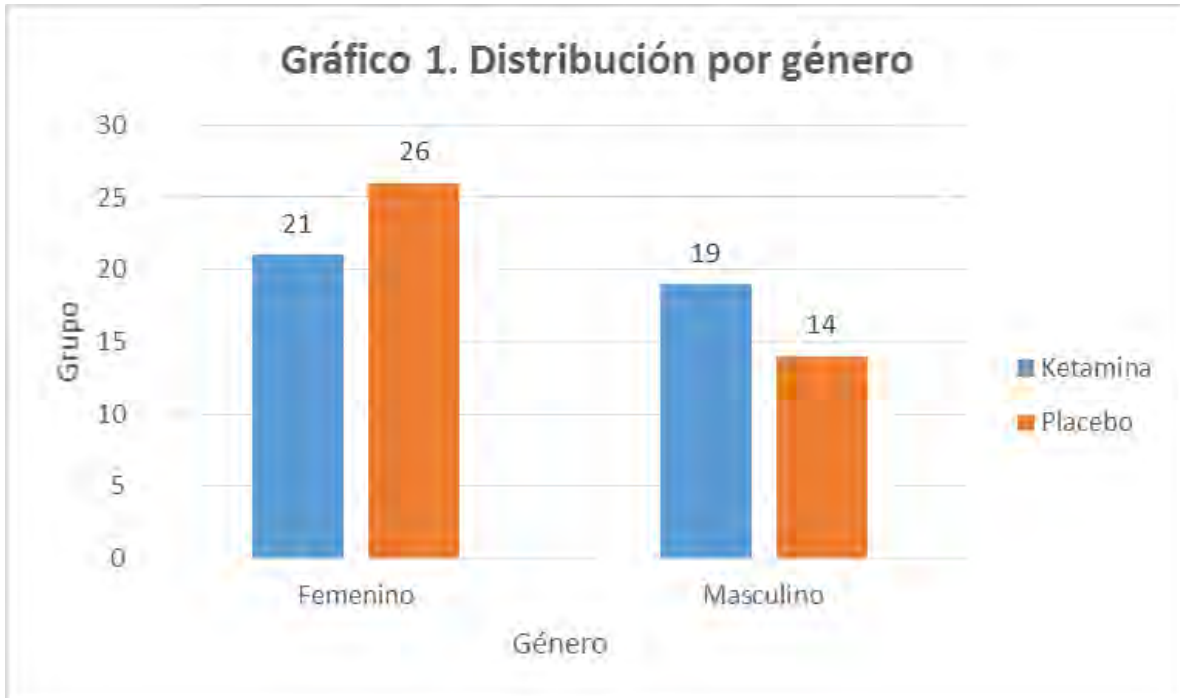


Gráfico 1. El gráfico muestra la distribución de género para los dos grupos de estudio. Se observa una representación mayor del género femenino, 52.5% para el grupo ketamina versus 65% para el grupo placebo.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabulación cruzada

		CAM 20 MIN		
		SI	NO	
GRUPO	Ketamina	2	38	40
	Placebo	2	38	40
		4	76	80

Tabla 2. Presencia de delirium. 2 pacientes de cada grupo presentaron delirium en los primeros 20 minutos de llegada a la UCPA, con un riesgo relativo de 1.0, sin diferencia estadística significativa para delirium. Se utilizó el test CAM (Confusion Assessment Method) como herramienta para valorar el delirium. UCPA: Unidad de Cuidados Postanestésicos

Fuente: Hoja de recolección de datos

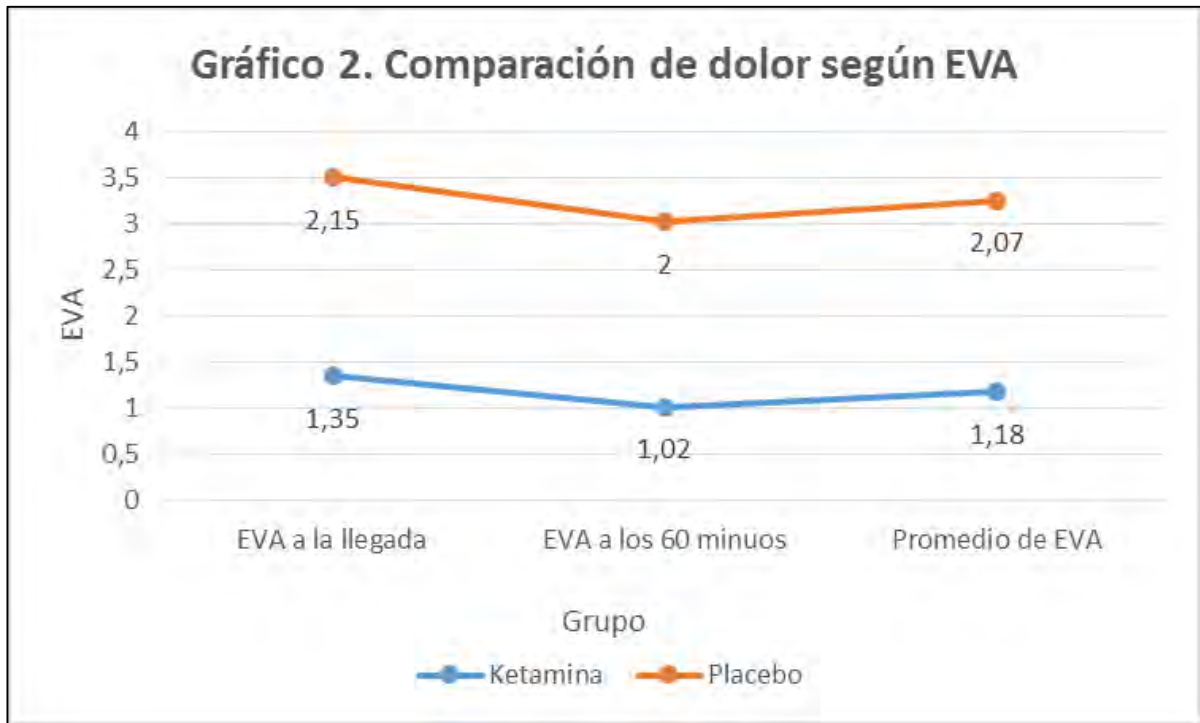


Gráfico 2. Valoración del dolor utilizando EVA a la llegada a la UCPA y 60 minutos después. Se observa una disminución de 0.8 puntos promedio en la valoración del dolor a la llegada a la unidad de cuidados postanestésicos en el grupo ketamina con relación al grupo placebo. Al revalorar el dolor una hora después encontramos un mantenimiento de esta diferencia.

EVA: Escala Visual Análoga, UCPA: Unidad de cuidados postanestésicos.

Fuente: Hoja de recolección de datos

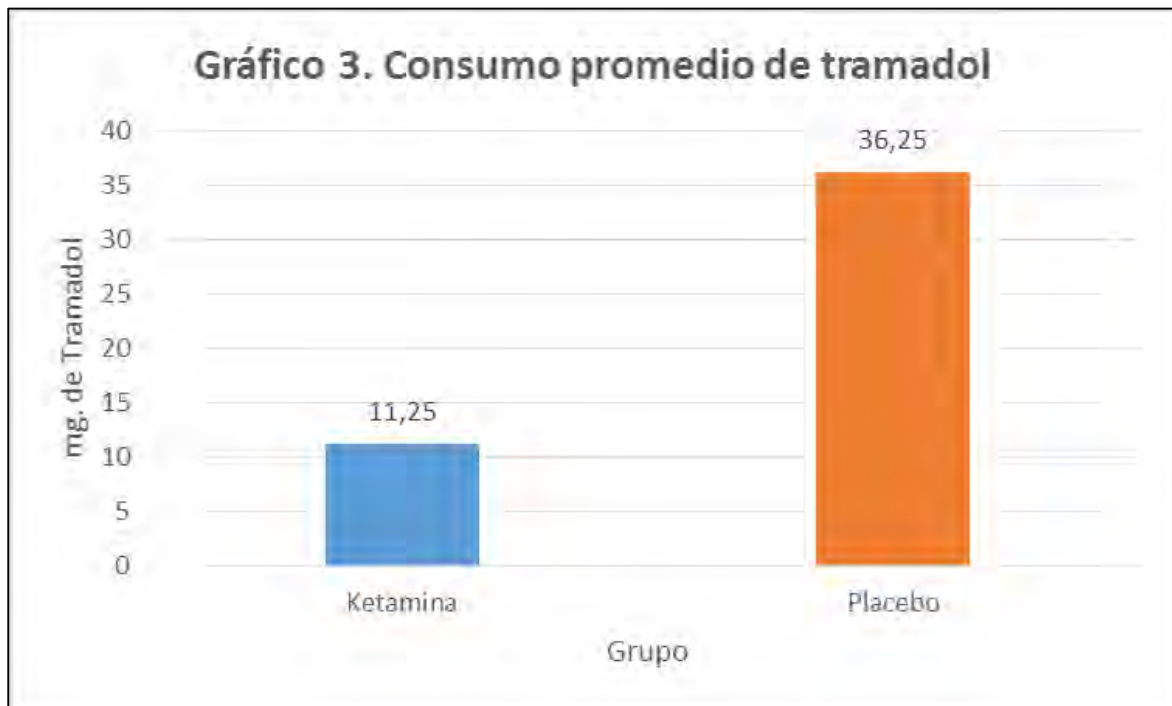


Gráfico 3. Promedio en miligramos de tramadol consumidos en el postoperatorio en ambos grupos. Para el grupo Placebo el incremento en el consumo de tramadol fue de un 69% en comparación al grupo Ketamina.

Fuente: Hoja de recolección de datos

Discusión

Según los resultados reportados en nuestro estudio, encontramos que no existe un riesgo aumentado de presentar delirium postoperatorio con dosis subanestésicas de ketamina (0.1mg/kg/hora) utilizada como coadyuvante de la analgesia transoperatoria, lo cual es consistente con algunos autores en otros estudios (3, 7, 8, 11)

Los procedimientos quirúrgicos elegidos en los que se administró el medicamento, también son similares a los utilizados en otros estudios (4).

Analizando la dosificación y la forma de administración de la ketamina, consideramos que dosis subanestésicas en infusión son mejores que dosis más grandes y en forma de bolo; este hallazgo nos permite diferir de otros autores en donde se utilizaron dosis más altas de ketamina que no se consideran como subanestésicas (>0.5mg/kg) (5); lo cual podría explicar los hallazgos encontrados en dichos estudios donde reportan un aumento de la incidencia del delirium postoperatorio, y de otros efectos psicomiméticos como las pesadillas y/o las alucinaciones con el uso de ketamina transoperatoria a diferencia de lo obtenido en este estudio (4).

Con relación al rubro analgesia postoperatoria; encontramos para nuestro estudio, una disminución del dolor en la unidad de cuidados postanestésicos con el uso de ketamina de aproximadamente 1 punto en la EVA y este hallazgo se mantuvo constante desde que el paciente llega a la UCPA hasta el egreso de la misma. Todavía más evidente fue la reducción en el consumo de tramadol por parte de los pacientes a los que se les administro la infusión de ketamina durante el transanestésico, el cual en nuestro estudio fue de aproximadamente un 69% menor a lo requerido por pacientes a los que se administró placebo, confirmando como ya es conocido, el extraordinario efecto analgésico de este medicamento anestésico al igual que lo encontrado por H. ünlügenc, 2002.(5)

Referente a la estabilidad hemodinámica del medicamento durante su uso en el transoperatorio; se encontró un 20% menos casos de hipotensión del grupo K frente al grupo P, lo cual se explica debido a la estimulación simpaticomimética por acción directa de la ketamina sobre estructuras del sistema nervioso central (1)

Entendemos que debido a que el estímulo nociceptivo no es el mismo para todos los procedimientos quirúrgicos; el cual está más relacionado con el tipo de tejido afectado, su manipulación y si existió o no lesión de fibras nerviosas, este determinante podría comportarse como un factor confusor dentro del estudio en el nivel de dolor manifestado por los pacientes y por ende en la respuesta variable al uso de medicamentos analgésicos, por lo que recomendamos una mayor estandarización de procedimientos para estudios posteriores de este tipo.

Por otro lado; estamos conscientes que el grupo etario elegido para este estudio excluye a pacientes mayores de 70 años, los cuales son más susceptibles de presentar episodios de delirium en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general según lo expuesto por Avidan, 2017 en su estudio (4). Estos pacientes son cada vez más frecuentes en la práctica clínica del anesthesiólogo en consecuencia sugerimos realizar un estudio con un rango de población que los abarque y de esta forma obtener datos más significativos.

Conclusiones

El uso de ketamina en infusión a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) es eficaz en el tratamiento adyuvante del dolor postoperatorio, sin incrementar el riesgo de aparición de delirium en la unidad de cuidados postanestésicos.

El beneficio directo de la administración de ketamina a dosis subanestésicas se puede ver reflejado en una disminución en el uso de otros medicamentos como los opioides y sus efectos secundarios conocidos; lo que llevaría a una recuperación más rápida de los pacientes, a una disminución de la morbimortalidad e indirectamente a una disminución en los costos hospitalarios que representa las estancias prolongadas para la institución de salud.

Debido al corto seguimiento que se puede realizar a los pacientes en una unidad de cuidados postanestésicos es necesario realizar más estudios con poblaciones más grandes para observar resultados más concluyentes sobre este tema.

Anexos

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Efectos psicomiméticos de la ketamina a dosis subanestésicas en cirugía mayor no cardíaca

Investigadores: Dr. Jorge Luis Pereira Zamudio. Residente de 3er año del servicio de anestesiología. Dra. Mirna Magali Delgado Carlo, Médico adscrito al servicio de anestesiología y titular de la cátedra de anestesiología.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados.

Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, doble ciego) en paciente a quienes serán llevados a cirugía mayor no cardíaca evaluando la presencia de efectos psicomiméticos con el uso de ketamina a dosis subanestésicas.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La Ketamina es un compuesto con propiedades farmacológicas características que lo hacen muy útil en la práctica médica del anestesiólogo. A dosis subanestésicas o analgésicas brinda una analgesia esperada al modular efectivamente el dolor (mejor hasta en un 78% en los grupos tratados con ketamina) Con el presente estudio se pretende demostrar la baja frecuencia de efectos psicomiméticos con el uso de ketamina a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) obteniendo el beneficio del medicamento en la analgesia multimodal lo cual dicho de otra forma se traduce en un menor dolor postoperatorio, menor consumo de analgésicos principalmente de tipo opioide, menor estancia hospitalaria por esta causa, menor costo institucional por internación y mayor calidad de la atención al derechohabiente.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Determinar la presencia de efectos psicomiméticos (alucinaciones, agitación, y delirium en el postoperatorio inmediato posterior a la administración de ketamina en infusión a dosis subanestésicas (0.1mg/kg/hora) en pacientes bajo anestesia general de cirugía mayor no cardíaca.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

En el presente estudio solamente se toman como riesgos asociados todos aquellos impredecibles sobre todo los asociados a efectos adversos propios de los medicamentos o reacciones anafilácticas, como reacciones simpáticas que pudieran comprometer a un paciente.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Firma paciente y/o representante
legal

Firma testigo

Firma Anestesiólogo que informa

Firma testigo

Anexo 2

Hospital Regional General Ignacio Zaragoza
Coordinación de enseñanza e investigación
Jefatura de Anestesiología
Efectos psicomiméticos de la ketamina a dosis subanestésicas en cirugía mayor no cardiaca

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

Nombre: _____ Edad: _____ RFC: _____ Genero M: ___ F: ___
 Peso: ___ Kg. Talla: ___ cm Cirugía programada: _____
 Duración de la cirugía: ___ : ___ hrs Riesgo ASA: _____

Confusion Assessment Method (CAM) Diagnostic Algorithm	Fecha de valoración:				
	Basal: Hora de valoración:		A los 20 minutos postoperatorio	40 minutos postoperatorio	60 minutos postoperatorio
	<i>Si</i>	<i>No</i>			
1. Comienzo agudo y curso fluctuante (cambio agudo en el estado mental de base, comportamiento fluctuante en el transcurso del día)					
2. Inatención (Dificultad para enfocarse, distracción fácil, dificultad para seguir lo que se está diciendo)					
3. Pensamiento desorganizado (pensamiento desorganizado o incoherente, divagación o conversación irrelevante, flujo de ideas no claro o ilógico)					
4. Nivel de conciencia alterado? (Nivel de conciencia: alerta, hiperalerta, letárgico, estuporoso, coma)					
Para el diagnostico de delirium según CAM son necesarios los criterios 1 y 2 y al menos uno de los dos últimos					
Delirium detectado	<i>Si</i>	<i>No</i>			

Escala RASS de sedación – agitación:				
Puntaje	Clasificación	Descripción	Postoperatorio	A los 60 minutos
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo.		
+3	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres		
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador		
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos		
0	Despierto y tranquilo			
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto por más de 10 segundos		
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos,		
-3	Sedación moderada	Movimiento de apertura ocular a la voz, sin contacto visual		
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico.		
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico		

Dolor	
Al ingreso a la UCPA	A los 60 minutos
Rescates analgésicos:	
Si: ____ No: ____	Si: ____ No: ____
Tramadol: _____mg IV	Tramadol: _____mg IV
Total: Tramadol: ____mg IV	

Observaciones:

	Si	No	Tratamiento	Dosis total
Hipotensión				
Bradicardia				
Delirium				

Bibliografía

1. Linda Li, Phillip E. Vlisides. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016 Noviembre 29.
2. Carillo, Raul E.; Carillo, Jorge R. Delirio en el enfermo grave. *Revista de la asociacion mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. 2007 Ene-Mar; XXI(1): p. 38-44.
3. Hudetz Judith A, Patterson Kathleen. Ketamine attenuates Delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009 Octubre; 23(5): p. 651-657.
4. Avidan Michael S, Maybier Hannah. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double blind, randomised clinical trial. *The Lancet*. 2017 Julio 15; 390: p. 267-275.
5. H. Ünlügenc , M. Gündüz, M. Özalevli , H. Akman. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002 September; 46(8): p. 1025-1030.
6. Schug SA. Acute Pain Management: Scientific evidence. In.: Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2015.
7. Scaggs, Thomas R.; Glass, David M.; Hutchcraft, Megan G.; Weir, William B. Prehospital ketamine is safe and effective treatment for excited delirium in a community hospital based EMS system. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2016 Octubre;: p. 563-569.
8. Pourmand, A; Mazer-Amirshahi, M.; Royall, C.; Alhawas, R. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Junio; 35(6): p. 918-921.
9. Linder, Lauren M.; Ross, Clint A.; Weant, Kyle A. Ketamine for the acute management of excited delirium and agitation in the prehospital setting. *Pharmacotherapy*. 2018 Enero 1;: p. 139-151.
10. Motov, Sergey; Rosenbaum, Steven; Vilke, Gary M.; Nakajima, Yuko. Is there a role for intravenous subdissociative-dose ketamine administered as an adjunct to opioids or as a single agent for acute pain management in the emergency department? *The journal of emergency medicine*. 2016 Diciembre;: p. 752-757.

11. Gorlin Andrew W, Rosenfeld David M. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *Journal of Anaesthesiology Clinical Farmacology*. 2016; 32(2): p. 160-167.
12. Chour Roger. Guidelines of the management of postoperative pain. *The journal of pain*. 2016 Febrero 2;; p. 131-157.
13. Bilotta Federico, et al. Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial - The PINOCCHIO trial. *Trials*. 2011 Julio 6.
14. Inouye Sharon K, Van Dyck Christopher et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A New method for detection of Delirium. *Annals of Internal Medicine*. 1990 Diciembre 15.
15. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Avances farmacologicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017; 64(8): p. 467-471.
16. Stephan A Schug, Greta M Palmer, David A Scott,. *Acute Pain Management: Scientific Evidence: Australian and New Zealand College of Anaesthetists*; 2015.
17. Hamilton, Galvin M.; Wheeler, Kathleen; Michele, Joseph Di.; Lalu, Manoj M.; McIsaac, Daniel I. A Systematic Review and Meta-analysis Examining the impact of incident postoperative delirium on mortality. *Anesthesiology. Perioperative Medicine*. 2017 Julio.