



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



---

---

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"

"DOSIS SUBANESTESICAS DE KETAMINA INTRAVENOSA PREVIA A LA INCISIÓN QUIRÚRGICA PARA CONTROL DE DOLOR POSOPERATORIO EN HISTERECTOMÍA ABDOMINAL"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

Dra. María de los Ángeles Mendiola Roa

ASESOR

---

DRA. MARÍA MÓNICA GALLEGOS ALLIER

México D.F. a 26 de Febrero del 2015.



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.

## INDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.Marco Referencial</b>               | <b>3</b>  |
| 1.1 Dolor posoperatorio                  | 3         |
| 1.2 Definición de dolor                  | 3         |
| 1.3 Incidencia de dolor posoperatorio    | 4         |
| 1.4 Fisiología de dolor posoperatorio    | 5         |
| 1.5 Predictores de dolor posoperatorio   | 5         |
| 1.6 Consecuencias de dolor posoperatorio | 5         |
| 1.7 Evaluación de dolor                  | 7         |
| <b>2. Ketamina</b>                       |           |
| 2.1 Generalidades                        | 8         |
| 2.2 Metabolismo                          | 9         |
| 2.3 Mecanismo de acción                  | 10        |
| 2.4 Farmacocinética                      | 10        |
| 2.5 Contraindicaciones                   | 11        |
| <b>3. Analgesia preventiva</b>           | <b>11</b> |
| <b>4. Planteamiento del problema</b>     | <b>13</b> |
| <b>5. Justificación</b>                  | <b>14</b> |
| <b>6. Hipótesis</b>                      | <b>14</b> |
| <b>7. Objetivos</b>                      |           |
| 7.1 Objetivo general                     | 14        |
| 7.2 Objetivos específicos                | 14        |
| <b>8. Metodología</b>                    | <b>15</b> |
| <b>9. Análisis estadístico</b>           | <b>18</b> |
| <b>10. Resultados</b>                    | <b>18</b> |
| <b>11. Discusión</b>                     | <b>23</b> |
| <b>12. Conclusión</b>                    | <b>24</b> |
| <b>13 Referencia</b>                     | <b>25</b> |

## **MARCO REFERENCIAL**

### **Dolor posoperatorio**

El control satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes para el anestesiólogo. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable.

A pesar de las continuas innovaciones farmacológicas y los incesantes avances tecnológicos, una gran parte de estos pacientes siguen tratados de forma inadecuada, por lo que experimentan un sufrimiento injustificado, que incrementa notablemente el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias (1).

El manejo del dolor como parte integral de la calidad de la atención, debe ser prioritario, por lo cual no se puede permitir la aceptación del dolor postoperatorio como un hecho natural ligado al acto quirúrgico, no solo por el sufrimiento que ocasiona en el paciente sino también por las implicaciones fisiológicas y psicológicas que se ocasionan.

La medicación adecuada del dolor postoperatorio permitirá una recuperación funcional, permitiendo una recuperación más rápida, disminuyendo el impacto en la calidad de vida, mejorando el estado mental, el sueño, la movilidad y sin las complicaciones derivadas de la activación simpática, la respuesta neuroendocrina al estrés, y sus consecuencias cardiovasculares, respiratorias, trombóticas, gastrointestinales, inmunológicas, metabólicas y hematológicas.

El tratamiento adecuado del dolor postoperatorio es un evento costo-efectivo en salud, que beneficia al paciente, familiares, e instituciones.

### **Definiciones de Dolor**

La mejor definición de dolor es la respaldada por la IASP (International Association for the Study of Pain): «El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión» (Merksey & Bogduk, 1994).

Dolor posoperatorio es el dolor producido después de una cirugía; es un conjunto de diversas experiencias sensoriales, emocionales y mentales desagradables, asociadas con respuestas autonómicas, endocrino-metabólicas, fisiológicas y conductuales (2,3).

Según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) el dolor agudo relacionado con una cirugía es aquel que se presenta en el paciente quirúrgico luego del procedimiento (4).

## Incidencia de dolor posoperatorio

En la actualidad el dolor agudo postoperatorio persiste como un síntoma de elevada prevalencia.

A pesar del avance en técnicas, fármacos o la aparición de los grupos de dolor para disminuir la incidencia de dolor en el postquirúrgico, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo, se reportan tasas de dolor postoperatorio que superan el 70%. Cadavid y Chaustre, señalan que la incidencia de dolor moderado a severo en el postoperatorio es entre 8.4 a 47.0% (4).

TABLA I. Incidencia de dolor posoperatorio

| AUTOR                                       | AÑO  | PAÍS        | PACIENTES CON DOLOR |
|---|------|-------------|---------------------|
| Cohen <i>et al.</i> <sup>15</sup>           | 1980 | EE.UU.      | 75%                 |
| Donovan <i>et al.</i> <sup>16</sup>         | 1983 | EE.UU.      | 21,5%               |
| Oates <i>et al.</i> <sup>17</sup>           | 1994 | Reino Unido | 33%                 |
| Poisson-Saloman <i>et al.</i> <sup>18</sup> | 1996 | Francia     | 46%                 |
| SED <i>et al.</i> <sup>19</sup>             | 2003 | España      | 68%                 |
| Apfelbaum <i>et al.</i> <sup>20</sup>       | 2003 | EE.UU.      | 59%                 |

Zaragoza F, Landa I, Larrainzar R y cols. Dolor posoperatorio. Ed Imago Concept&Image Development, Madrid; 2005; 4.

La incidencia, intensidad y duración del dolor postoperatorio varían considerablemente de uno a otro paciente, de una a otra intervención quirúrgica, de uno otro hospital e incluso de un país a otro.

Tras la cirugía intratorácica, abdominal alta y, aunque en menor medida, la cirugía renal, los movimientos que ocasionen tensión de la incisión (respiración profunda, tos y movilización corporal) agravarán la intensidad del dolor (5).

El tipo de incisión, también tiene gran influencia. Está demostrado que una incisión abdominal transversa, lesiona menos los nervios, y origina menor dolor.

En nuestro país no se conoce la prevalencia de dolor posoperatorio ya que no se han realizado los trabajos necesarios de investigación, adecuadamente diseñados que correlacionen las variables de dolor, después de cada intervención quirúrgica.

## **Fisiopatología del dolor posoperatorio**

Es importante conocer acerca de los recientes avances en la sensibilización central, ya que juega un papel importante en el dolor postquirúrgico. El dolor postoperatorio es principalmente nociceptivo, que es la percepción del dolor tras agresión quirúrgica (6).

La hiperalgesia primaria se produce cuando hay sensibilización de los nociceptores periféricos, mientras que la hiperalgesia secundaria está asociada con la sensibilización de la médula espinal y el sistema nervioso central (7).

En la sensibilización periférica, hay una liberación de mediadores primarios tales como prostaglandinas, leucotrienos, 5 hidroxitriptamina, y bradiquininas. Estos mediadores primarios estimulan la liberación de péptidos tales como proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P en el sitio de la lesión. La vasodilatación inducida por histamina, la liberación del factor de crecimiento nervioso, y el reflejo de liberación eferente simpática de la norepinefrina son otros procesos relacionados con la sensibilización periférica (8).

Los impulsos de los nociceptores periféricos viajan a través de fibras delta y fibras C de sinapsis en la lámina II y lámina V de la médula espinal. Las fibras C hacen sinapsis también en la lámina I de la médula espinal.

Las neuronas de segundo orden de la médula espinal son de dos tipos: el primero, en la lámina I, responde a los impulsos de las fibras C; la segunda es la amplia gama dinámica de la neurona situado en la lámina V que responde tanto a estímulos nocivos y no nocivos. Los neurotransmisores como el glutamato y el aspartato presentes en la lámina V producen la transmisión sináptica rápida. Lo hacen mediante la unión y activación de kainato (KAR), los receptores que regulan  $Na^+$  y  $K^+$ , afluencia de iones amino-3-hidroxilo-5-metil-4-propiónico ácido (AMPA) y AMPA y KAR son casi impermeables a los iones  $Ca^{2+}$ . Una vez que los receptores AMPA y KAR se activan, comienzan el cebado de NMDA (9).

## **Predictores de dolor posoperatorio**

Los factores predictivos del dolor postoperatorio resultante de diversos procedimientos quirúrgicos son principalmente: el dolor preoperatorio, la ansiedad, la edad, la obesidad, miedo quirúrgico, catastrofismo, y el tipo de cirugía (abdominal, ortopédica y cirugía torácica, de larga duración) (10).

## **Consecuencias del dolor posoperatorio**

El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. También se produce taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglucemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo. Todo esto juega un importante papel en la morbimortalidad en el periodo postoperatorio (11).

## Sistema respiratorio

La lesión o incisión quirúrgica torácicas y abdominales altas provocan cambios en el aparato respiratorio; un inadecuado control del dolor postoperatorio da lugar a una disminución del volumen corriente, aumento de la frecuencia respiratoria, cambios en la función pulmonar, disminución de la capacidad vital o reducción del volumen de reserva residual funcional, lo que clínicamente se traduce en un aumento de la frecuencia de atelectasias y acumulo de secreciones bronquiales favoreciendo la aparición de hipoxemia, neumonías y hasta insuficiencia respiratoria.

Hay múltiples trabajos que demuestran que la anestesia combinada, junto con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, con un tratamiento del dolor adecuado y fisioterapia respiratoria precoz es fundamental para disminuir de forma significativa las complicaciones pulmonares en el postoperatorio inmediato (12).

## Sistema cardiovascular

El dolor produce aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial y de la contractilidad miocárdica, por lo tanto se aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento adecuado del dolor postoperatorio disminuye la actividad del sistema simpático, la isquemia miocárdica y la inestabilidad hemodinámica (12).

Por otra parte, la mayor rapidez para iniciar la deambulación que proporciona la analgesia postoperatoria adecuada disminuye el riesgo de trombosis venosas. Los bloqueos del neuroeje para analgesia producen una mejora del flujo sanguíneo hacia las extremidades inferiores por el bloqueo simpático que producen.

## Aparato digestivo

La hiperactividad simpática produce íleo paralítico y aumenta la incidencia de náuseas, vómitos y de las secreciones intestinales. Aunque los opioides epidurales disminuyen la motilidad intestinal, está demostrado que la analgesia epidural favorece la recuperación de la motilidad gastrointestinal en pacientes sometidos a cirugía (13).

## Sistema endocrino-metabólico

La liberación hormonal inducida por la agresión quirúrgica se produce como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso autónomo central y periférico, que induce la liberación de hormonas catabólicas (cortisol, glucagón) y catecolaminas, y la inhibición de hormonas anabolizantes (insulina, testosterona). Por otra parte, los tejidos lesionados contribuyen a esta respuesta humoral liberando múltiples mediadores, tales como citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico, endotoxinas, etc. El efecto clínico que aparece es un hipermetabolismo con proteólisis e hiperglucemia, hipernatremia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que pueden aumentar por la liberación de hormona antidiurética (ADH) y de aldosterona (14).

## Función inmunitaria e infecciosa

La función inmunitaria se altera tras la cirugía mayor, habiéndose implicado varios factores: la respuesta neuroendocrina, la hipotermia y la transfusión sanguínea. Las consecuencias clínicas de estos cambios inmunológicos son un incremento en la susceptibilidad a las complicaciones infecciosas (14).

Podemos afirmar que, aunque la morbilidad postoperatoria se ha reducido en las últimas décadas, la cirugía mayor continúa asociándose a alteraciones cardiológicas, respiratorias, tromboembolias, intestinales, infecciosas y neuroendocrinas; el esfuerzo ha ido dirigido a mejorar cada una de estas variables específicas de pronóstico (revisión preoperatorio, profilaxis antitrombótica y antimicrobiana, etc.).

## Evaluación del Dolor

Para poder tratar el dolor agudo posoperatorio se debe realizar una evaluación objetiva del mismo, para lo cual se cuenta con métodos y escalas dentro de las cuales se encuentran entre otras (15):

- Escala análoga visual (EVA)
- Escala numérica de valoración
- Cuestionario Mc Gill

La “Escala Visual Analógica” (EVA), ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicarnos sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma. La EVA es un instrumento validado, simple, sólida, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones (16, 17).

EVA 1 a 4: puede ser tratado satisfactoriamente con analgésicos no opioides del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (18-20).

EVA 5 a 7: puede ser tratado con analgésicos opioides débiles con efecto techo (tramadol, buprenorfina, nalbufina), ya sea en bolo o en infusión continua; así mismo, puede utilizarse la combinación de estos analgésicos con AINES o, de ser necesario, el empleo concomitante de fármacos adyuvantes como la ketamina (18-20).

EVA 8 a 10: el dolor intenso puede ser manejado con opioides potentes (morfina y citrato de fentanilo), ya sea en infusión continua, con técnicas de analgesia controlada por el paciente o técnicas de anestesia regional. De igual forma, de ser necesario pueden utilizarse en combinación con AINES o fármacos adyuvantes (18-20).

En concordancia con consensos internacionales, es opinión de este grupo que debe evitarse un esquema analgésico que sólo considere la indicación “por razón necesaria” PRN (18-20).

### **Ketamina**

La historia de la ketamina se inicia con Parke Davis científico y un químico médico Harold V. Maddox, descubrió una nueva reacción de Grignard química orgánica, esto condujo a la síntesis de la fenciclidina, que más tarde se le dio el número de investigación clínica CI-395 el 26 de marzo de 1956 (21).

El primer ser humano a quien se le administró ketamina en una dosis intravenosa subanestésicas fue el 3 de agosto de 1964 (21).

En 1965 Edward Domino, Chodoff y Guenter Corssen, de la Universidad de Michigan, publican el primer reporte de los efectos farmacológicos en estudios clínicos en humanos del CI-581. En 1967 Bree, médico veterinario; y Feller, director del Centro de Quemados de la Universidad de Michigan, denominan al CI-581 como Ketamina. En 1969 Roy Wilson, anestesiólogo del Shiners Burns Institute, de Galveston, de la Universidad de Texas, reporta los primeros casos de fenómenos alucinatorios en niños quemados. Pero no es hasta en año de 1986 cuando Davies descubre los receptores NMDA.

En 1990 se comienza asociar el efecto antagonista de los receptores NMDA de la ketamina y su acción analgésica en dosis subanestésicas (22). El Centro de Evidencias Cochrane en el 2009 acredita que la ketamina en dosis subanestésicas es efectiva para reducir los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas postoperatorias, reduciendo las náuseas y/o vómitos postoperatorios, con escasas reacciones adversas (23).

### **Generalidades**

Ketamina, derivada del Ácido Hidérgico, es una acilciclohexidina, relacionada con la fenilciclidina y la ciclohexamina. Su fórmula es [2-(O-clorofenil)-2-(metilamino ciclohexanona) o C<sub>13</sub> H<sub>16</sub> CLNO. Punto de fusión 258° C - 261° C (24).

La ketamina tiene un peso molecular de 238 kD, es parcialmente soluble en agua, y forma una sal cristalina blanca con un pKa de 7.5. Tiene una solubilidad en lípidos de 5 a 10 veces la de tiopental (24).

En la estructura química de la ketamina, el carbono-2 del anillo de la ciclohexanona es un centro quiral, con dos isómeros ópticos puros. Esto permite que la ketamina se presente como dos

moléculas con la misma fórmula, pero con diferente estructura espacial, que da una imagen y otra imagen en espejo. Ambos isómeros tienen características químicas y físicas idénticas, salvo que un isómero gira a la derecha y el otro gira a la izquierda S (+) ketamina y R (-) ketamina. La S (+) es más potente y se asocia con menos efectos secundarios (24,25).

### **Metabolismo**

La ketamina se metaboliza por las enzimas microsomales hepáticas. La principal vía implica la N-desmetilación para formar norketamina (metabolito I), que se hidroxila a continuación, a hydroxynorketamina. Estos productos se conjugan con glucurónido soluble en agua y se excretan en la orina. La norketamina (metabolito I) tiene significativamente menor (20% a 30%) actividad que el compuesto original. Se sugiere que no contribuye en la prolongación de la analgesia proporcionada ya sea por un bolo o por infusión de ketamina (24,25).

### **Mecanismo de acción**

La ketamina esencialmente actúa sobre los sitios de unión de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato) y no en NMDA receptores. El antagonismo de receptor de NMDA es responsable de las propiedades específicas de ketamina (amnésico y efectos psicosensoriales, la analgesia y neuroprotección) hay también otros mecanismos glutamato independiente (26,27).

#### Mecanismos glutamato independientes

La ketamina interactúa con muchos sitios de unión, tales como opiáceos, monoaminérgicos, colinérgicos, nicotínicos y los receptores muscarínicos. El ácido gama-amino-butírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio prevalente responsable de un aumento de la conductancia de ión cloro.

La ketamina se une a receptores opioides mu, delta y kappa. La afinidad de S (+) ketamina por los receptores opioides es de dos a tres veces mayor que la de la R (-) isómero, pero esta interacción no es realmente responsable de su efecto analgésico.

La acción sobre el sistema monoaminérgico es claramente esencial. Con la estimulación de las neuronas noradrenérgicas y la inhibición de captación de catecolaminas, la ketamina provoca un estado hiperadrenérgico (liberación de norepinefrina, la dopamina y la serotonina).

En el hipocampo y en el cuerpo estriado, las neuronas colinérgicas controlan la liberación de acetilcolina. En la corteza prefrontal, estas neuronas colinérgicas podrían ser activados por receptores nicotínicos y muscarínicos. La ketamina tiene un efecto inhibitorio directo sobre estos receptores, y desempeña un papel importante en la aparición de fenómenos psíquicos. Por lo tanto, un agente anticolinérgico, (fisostigmina), es capaz de revertir los efectos anticolinérgicos centrales y también antagonizar los efectos hipnóticos de la ketamina.

La ketamina también tiene otros efectos debido a sus interacciones con los canales de sodio (propiedades anestésicas locales), tipo de calcio canales L, y los canales de potasio.

## **Mecanismos glutamato dependiente**

### **Receptor NMDA**

La ketamina bloquea el receptor NMDA en concentraciones entre 2 y 50 microgramos ( $\mu\text{g}$ ). Los receptores se clasifican generalmente como NMDA (específicamente activados por N - metil-D - aspartato) y no de NMDA (tales como el AMPA ([ácido - 5 - metil - 4 - isoxazol - propiónico alfa - amino - 3 - hidroxil] y KA [kainato]).

Los receptores NMDA están presentes en casi todas las células del SNC, en particular en las estructuras implicadas en la nocicepción, por ejemplo, las fibras aferentes primarias o dorsales de la médula. Cuando el glutamato se libera en la hendidura sináptica, hay una activación de los receptores ionotrópicos postsinápticos, lo que conduce a la apertura de los canales iónicos y es entonces responsable de la despolarización.

Los receptores de NMDA del SNC están constituidos por dos subunidades NR1 y por dos subunidades NR2. Están anclados en la membrana plasmática a través de la proteína PSD-95 (post sináptica densidad 95). Las subunidades, que comparten secuencias comunes con los de los receptores AMPA y kainato, son de tres tipos: NR, NR2 y NR3, también llamado GluN1, GluN2 y GluN3. Estas subunidades poseen cuatro segmentos hidrofóbicos (M1 a M4) en su región central, con una disposición transmembrana en tres dominios (M1, M3, y M4).

### **Farmacocinética**

La ketamina está débilmente unida a las proteínas plasmáticas y es cinco veces más liposoluble que el tiopental. Por lo tanto, después de una inyección intravenosa, las concentraciones intracerebrales aumentan de forma muy rápida, ya que la ketamina se distribuye principalmente a los órganos muy vascularizados.

La ketamina puede acumularse en caso de inyecciones repetidas o de administración continua. No obstante, su utilización en administración continua se ha descrito sobre todo en la analgesia postoperatoria en dosis bajas (1 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) presentando poco riesgo de acumulación. El volumen aparente de distribución es de 2.5 a 3.5 l/kg y la depuración es de 16 a 18 ml/kg/min. La semivida de eliminación es más larga en el niño de menos de tres meses, en relación con un metabolismo hepático disminuido.

### **Nuevos usos de ketamina**

- Antinocicepción
- Potencializa la analgesia con opioides
- Analgesia preventiva
- Efectos antiinflamatorios
- Efecto antitumoral

- Efecto neuroprotector (28).

TABLA 2. Dosis de Ketamina

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Inducción de anestesia general     | 0.5-2 mg/kg IV<br>4-6 mg/kg/IM   |
| Mantenimiento de anestesia general | 0.5-1 mg/kg IV<br>15-45 µg/kg con N2O 50-70% in O2<br>30-90 µg/kg /min con N2O |
| Sedación y analgésica              | 0.2-0.8 mg/kg<br>2-4 mg/kg IM  |
| Analgesia preventiva               | 0.15-0.25 mg/kg IV   |

Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia. Elseiver. España. 7ta ed. 2010; 741

### **Contraindicaciones**

Ketamina puede estar contraindicada en pacientes con lesión abierta en el ojo u otro trastorno oftalmológico, porque aumenta la presión intraocular. Debido a que la ketamina tiene una propensión a causar hipertensión y taquicardia, con un aumento acorde en el consumo de oxígeno del miocardio, está contraindicado como único anestésico en pacientes con cardiopatía isquémica; así como en pacientes psiquiátricos en enfermedades tales como esquizofrenia. También se debe considerar cuidadosamente el uso de la ketamina cuando hay una posibilidad de delirio postoperatorio de otra causa (por ejemplo, el delirium tremens, trauma craneoencefálico), porque el efecto psicomimético inducido por ketamina confundiría el diagnóstico diferencial.

El interés por la ketamina se ha incrementado recientemente debido a sus efectos sobre la hiperalgesia y la tolerancia a los opiáceos, el uso en los estados de dolor crónico, los posibles efectos neuroprotectores y la creciente popularidad de la anestesia general endovenosa.

### **Analgesia preventiva**

La transmisión de señales de dolor provocados por daño en los tejidos conduce a la sensibilización de las vías del dolor periférico y central. La analgesia preventiva es un tratamiento que se inicia antes del procedimiento quirúrgico con el fin de reducir esta sensibilización.

La idea de la prevención del dolor fue introducido por primera vez en la práctica clínica por Crile en 1913, y desarrollado por Wall y Woolf (29).

La analgesia preventiva es un tratamiento que tiene la finalidad de reducir las consecuencias fisiológicas de la transmisión nociceptiva provocada por el procedimiento quirúrgico. Debido a este efecto de protección en las vías nociceptivas, la analgesia preventiva tiene el potencial de ser más eficaz que un tratamiento analgésico similar iniciado después de la cirugía (29,30).

La analgesia preventiva tiene tres objetivos: reducir el dolor resultante de la activación de mecanismos inflamatorios desencadenados por la incisión quirúrgica; obstaculizar la respuesta de la memoria del dolor del sistema nervioso central; y garantizar un buen control del dolor postoperatorio para evitar el desarrollo de dolor crónico.

Estímulos nocivos dolorosos o perjudiciales para el organismo son detectados por las terminaciones libres de los nervios periféricos (neuronas aferentes primarias) los nociceptores. Las terminales periféricas de los nociceptores actúan como transductores, de la conversión de la energía química, mecánica o térmica en el sitio del estímulo a actividad eléctrica, que pasa al asta dorsal del SNC. En general, los nociceptores A $\delta$  mielinizados están especializados para la detección de la lesión mecánica y térmica y para la activación de una respuesta rápida de dolor agudo, denominado primer dolor. Los nociceptores C amielínicos responden a fuertes estímulos mecánicos, térmicos y / o químicos y median una respuesta de dolor más retrasado, denominado segundo dolor (29,30).

Dependiendo de la gravedad de la lesión, los estímulos externos que activan los nociceptores e inducen dolor pueden o no resultar en daño a los tejidos. La activación de los nociceptores sin daño tisular generalmente resulta en una relación coherente y proporcional entre el estímulo y la respuesta. En consecuencia, cuando el estímulo que provocó el dolor se desvanece, el dolor desaparece sin dejar rastro en el sistema nociceptivo.

Los estímulos asociados con el daño tisular real inician una serie de alteraciones, o modulaciones, tanto de la periferia y de las vías de dolor central. En la periferia, el daño tisular es una respuesta inflamatoria local con liberación de sustancias promotoras de dolor (algógenas) de las terminaciones nerviosas periféricas y las fuentes extraneurales (por ejemplo, sustancia P, las prostaglandinas, serotonina, bradiquinina e histamina). Estos mediadores conducen a la sensibilización periférica de los nociceptores, lo que resulta en la transducción alterada y aumento de la conducción de los impulsos nociceptivos hacia el SNC. Además, el aluvión de señales de dolor de los nociceptores en neuronas específicas y neuronas de amplio rango del asta dorsal conduce a alteraciones prolongadas en la capacidad de respuesta de estas neuronas. Las señales de fibras A $\delta$  y C se amplifican (hiperalgesia), y la actividad en las fibras A $\beta$  se interpretarán como señales de dolor por las neuronas de amplio rango (alodinia). Esta sensibilización central puede durar más que los estímulos que desencadenan las alteraciones en el primer lugar y por lo tanto convertirse en una "memoria del dolor" (29,30).

La única manera de prevenir la sensibilización del sistema nociceptivo podría ser la de bloquear completamente cualquier señal de dolor que se origina de la herida quirúrgica desde antes de la incisión hasta la curación final de la herida. Otras intervenciones farmacológicas, incluyendo drogas antihiperalgésicas como los antagonistas de los receptores NMDA y la gabapentina, pueden interferir con la inducción y mantenimiento de la sensibilización.

En una revisión sistemática de 24 estudios, se encontró que la ketamina tiene un beneficio analgésico inmediato y preventivo significativa en el 58% de los estudios (31,32). Las dosis

variaron desde 0.15 hasta 1 mg / kg, y el éxito del tratamiento en la reducción del dolor postoperatorio no dependerá del tipo de cirugía (31,33). Las dosis de ketamina por debajo de 300 microgramos por kilo no deben producir alucinaciones ni otros efectos colaterales debido a que esta dosis es subanestésica o “muy muy baja”. La literatura refiere que las alucinaciones se producen con dosis de 1 a 2 miligramos por kilo.

## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

EL control eficaz del dolor postoperatorio proporciona confort y satisfacción al paciente, una rápida movilización, menos complicaciones pulmonares y cardíacas, disminución del riesgo de trombosis venosa profunda y reducción en el costo de la atención (35).

Por varias décadas se utilizó la ketamina como un inductor para la anestesia general, pero debido a sus efectos alucinógenos, se disminuyó su uso. No obstante debido a los últimos avances en el conocimiento del dolor, hemos visto renacer la ketamina como un potente fármaco analgésico (36).

Los receptores NMDA juegan un papel importante en el dolor severo, estos receptores son activados por los estímulos dolorosos intensos, repetitivos y prolongados. La activación de los receptores NMDA es responsable de la activación de la neuroplasticidad central, resultando la hiperexcitabilidad neuronal del Asta Posterior de la Médula Espinal responsable principalmente de hiperalgesia. La ketamina al bloquear estos receptores, bloquea la neuroplasticidad central, disminuyendo la hiperexcitabilidad neuronal del Asta Posterior y con esto la hiperalgesia postoperatoria dando como resultado una menor percepción al dolor (36).

La ketamina en dosis subanestésicas es efectiva para reducir los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio, reduciendo también la náusea y vómito con escasas ó nulas reacciones adversas (37).

La administración de ketamina previa a la incisión quirúrgica en pacientes sometidas a cirugía abdominal ha demostrado la disminución del requerimiento opioide y mejoría en las escalas de dolor postoperatorio (38-42). Sin embargo; no hay evidencia disponible, en la experiencia de los anestesiólogos del Hospital General de México, del impacto que tendría el efecto analgésico postoperatorio.

Se realizó un ensayo clínico con pacientes programadas para histerectomía abdominal a quienes se les administrará anestesia neuroaxial más un bolo intravenoso de ketamina de 0.2 mg/kg antes el incisión quirúrgica, para el control del dolor postoperatorio y describir los posibles efectos adversos asociados. Los efectos analgésicos de la ketamina se han reportado con las concentraciones plasmáticas en el rango de 100-200 ng / ml. (39-42).

## **JUSTIFICACION**

El manejo del dolor postoperatorio continúa siendo tema de debate e investigación para optimizar su tratamiento.

Está demostrado que el dolor postoperatorio mal tratado se asocia a una mayor incidencia de complicaciones.

Es nuestro interés tener un control del dolor posoperatorio en histerectomía abdominal y protocolizar la administración de un bolo intravenoso de ketamina en dosis subanestésicas antes de la incisión quirúrgica; debido a que el impacto en el control del dolor sería tal, que disminuiría la escala de dolor postoperatorio, el requerimiento de analgésicos y los efectos adversos asociados a la administración de dichos medicamentos, lo cual resultaría en estancias en la unidad de cuidados postanestésicos más cortas, menores costos asociados, y mejoría en la calidad de atención así como satisfacción del paciente en su postoperatorio.

La ketamina es un fármaco bien estudiado, de bajo costo, disponible y al alcance de todos los Anestesiólogos en el Hospital General de México por lo que este estudio no implicaría gastos extra pudiéndose obtener beneficio en el control del dolor postoperatorio.

## **HIPÓTESIS**

La administración de dosis subanestésicas de ketamina intravenosa previa a la incisión quirúrgica en histerectomía abdominal en pacientes bajo bloqueo neuroaxial mejorará la escala de dolor postoperatorio hasta en un 70% contra pacientes que no la recibieron.

## **OBJETIVOS**

Objetivo General

1.- Evaluar el efecto analgésico postoperatorio de un bolo intravenoso de ketamina en dosis subanestésicas administrado antes de la incisión quirúrgica en pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo bloqueo neuroaxial en el servicio de Ginecología en el Hospital General de México.

Objetivos Específicos

2.- Evaluar los efectos adversos: náusea, vómito y alucinaciones.

3.- Cuantificar el requerimiento de analgésicos en las primeras 24 horas del postoperatorio. Se utilizará como analgésico de rescate paracetamol 1gr IV cada 8 horas cuando la escala visual análoga sea mayor de 4 puntos.

## METODOLOGIA

**Diseño del estudio:** ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes sometidas a Histerectomía Abdominal en el Servicio de Ginecología del Hospital General de México.

### Tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra con variables cualitativas (escala nominal) se utilizó la siguiente fórmula para la comparación de 2 grupos.

|  |
|--|
| <b>COMPARAR DOS GRUPOS</b>   |
| $n = \frac{[Z_{1-\alpha} * \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} * \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$ |

$$Z_{1-\alpha} = 1.96$$

$$P = 0.55$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$P_1 = 0.70$$

$$P_2 = 0.40$$

$$n = 42 + 10\%$$

n= número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos

Z $\alpha$ = valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado (0.05)

Z $\beta$ = valor de Z correspondiente al riesgo beta fijado (0.20)

P<sub>1</sub>= valor de la proporción del grupo de referencia

P<sub>2</sub>= valor de la proporción del grupo de estudio

P<sub>2</sub>-P<sub>1</sub>= valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (v. cualitativa)

P= media ponderada de las proporciones P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>

### Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- Femeninas de edad entre 18-70 años
- Pacientes ASA I y II.
- Patología de útero que requiera histerectomía abdominal
- Pacientes sin antecedente ó en tratamiento psiquiátrico.

Criterio de Exclusión:

- ASA III y mayor
- Pacientes que hayan recibido analgésicos 2 días antes de la intervención quirúrgica
- Pacientes hipertensas
- Pacientes con enfermedad cardiaca
- Pacientes con tratamiento para dolor crónico
- Pacientes con patología oncológica de útero
- Pacientes con historia de alucinaciones previas ó en tratamiento psiquiátrico

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que requieran cambio de técnica anestésica (analgesia insuficiente, hemorragia transoperatoria, inestabilidad hemodinámica etc.).

## **Variables**

### Variable independiente

#### Ketamina

- Tipo: nominal dicotómica
- Unidad: SI ó NO
- Definición: Anestésico no barbitúrico perteneciente al grupo de la fenciclohexilamina y derivado de la fenilciclidina que actúa en los receptores NMDA.

### Variables dependientes

#### Dolor

- Tipo: ordinal
- Unidad: escala visual análoga (1 al 10).
- Definición: El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión.

#### Náusea

- Tipo: nominal dicotómica
- Unidad: presente ó ausente
- Definición: sensación subjetiva, desagradable experimentada en la garganta y epigastrio asociada a la necesidad inminente de vomitar.

#### Vómito

- Tipo: nominal dicotómica
- Unidad: presente ó ausente
- Definición: expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca.

## Alucinaciones

- Tipo: nominal dicotómica
- Unidad: presente ó ausente
- Definición: Percepción sensorial que tiene el convincente sentido de la realidad de una percepción real, pero que ocurre sin estimulación externa del órgano sensorial implicado.

## Procedimiento

Después de seleccionar a las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previo consentimiento informado, tanto la asignación de la maniobra como de los sujetos de estudio se distribuirán en dos grupos por medio de una tabla de números aleatorios.

Se recibirá la paciente en quirófano y una vez conocido el grupo al que pertenece se procederá a:

- Monitorización con PANI, EKG, FC, FR y pulsioximetría.
- Medicación preanestésica estandarizada con:
  - Ranitidina 50 mg IV
  - Ketorolaco 30mg IV
- Después de tener la SpO2 basal se administrará oxígeno suplementario a través de puntas nasales a 3 l/min.
- Antes del bloqueo neuroaxial se administrará una carga hídrica con solución Hartman a 10 ml/kg.

### **GRUPO 1** ó Grupo Ketamina

Se coloca en decúbito lateral izquierdo se realiza asepsia y antisepsia en región lumbosacra con yodopovidona se retira exceso se coloca campo estéril se localiza espacio intervertebral L2-L3 se infiltra piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína simple al 2% (60 mg), se introduce aguja de Tuohy calibre 17 G. se localiza espacio perdurar con técnica de Pitkin se introduce aguja Whitacre calibre 27 G. través de la Tuohy se localiza espacio subaracnoideo a la salida de LCR se administra bupivacaína hiperbárica a 0.2 mg/kg se retira aguja Whitacre se introduce catéter peridural se retira aguja de Tuohy y se fija catéter. Se reposiciona a la paciente en decúbito dorsal y se pasa un bolo de ketamina a dosis subanestésicas de 0.2 mg/kg diluidos en 10 ml de solución fisiológica 10 minutos previos a la incisión quirúrgica.

### **GRUPO 2** ó Grupo Control:

Se coloca en decúbito lateral izquierdo se realiza asepsia y antisepsia en región lumbosacra con yodopovidona se retira exceso se coloca campo estéril se localiza espacio intervertebral L2-L3 se infiltra piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína simple al 2% (60 mg), se introduce aguja de Tuohy calibre 17 G. se localiza espacio perdurar con técnica de Pitkin se introduce aguja Whitacre calibre 27 G. través de la Tuohy se localiza espacio subaracnoideo a la salida de LCR se administra bupivacaína hiperbárica a 0.2 mg/kg se retira aguja Whitacre se introduce catéter peridural se retira aguja de Tuohy y se fija catéter. Se reposiciona a la paciente en decúbito dorsal. Se administrara solución salina 10 ml 10 minutos previos a la incisión quirúrgica.

Posterior a la cirugía se dejara indicado como analgésico ketorolaco 30 mg IV cada 6 horas en los dos grupos.

Al término de la cirugía se recolectaron los datos en la hoja de recolección de datos para evaluar:

- Dolor posoperatorio a través de la escala visual análoga, al término de la cirugía a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio.
- Presencia ó no de nauseas, vómitos y alucinaciones.
- Como analgésico de rescate se aplicara Paracetamol 1 gr intravenoso en pacientes que presenten una puntuación en la escala visual análoga mayor de 4.

## ANALISIS ESTADISTICO

El análisis de resultados se realizo aplicando estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencia se analizo con  $\chi^2$  para variables cualitativas; la diferencia en la EVA entre los grupos se comparó con el estadístico de U de Mann Whitney; y para las variable cuantitativas se usó t de Student para muestras independientes. Se construirán tablas de contingencia y gráficos a través del programa estadístico SPSS versión 17.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 84 pacientes, de los cuales se eliminaron 8 (4 del grupo 1 perteneciente al grupo control y 4 del grupo 2 grupo ketamina) por cambio de técnica anestésica a anestesia general balanceada por bloqueo incompleto en 3 pacientes, 3 se cambio por sangrado en el transoperatorio y en 2 se tuvo que aplicar sedación por alucinaciones. Los pacientes restantes fueron incluidos en el análisis estadístico, grupo 1 o grupo control 40 pacientes y grupo 2 o grupo ketamina 36 pacientes. De los 76 pacientes el 26.3% fue ASA I y el 73.3 ASA II.

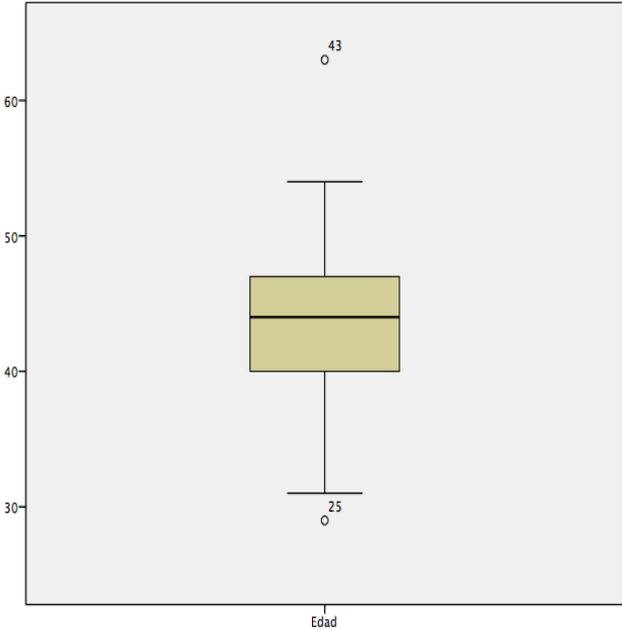
La edad promedio para el grupo 1 fue 44 con DE (4.93) y para el grupo 2 el promedio fue 43 con DE (6.44) en donde encontramos que en las variables demográficas analizadas con t de Student para igualdad de medias no encontramos diferencia estadísticamente significativa con  $p > 0.05$ , ver TABLA 3, GRAFICA 1 Y 2.

TABLA 3. Información demográfica

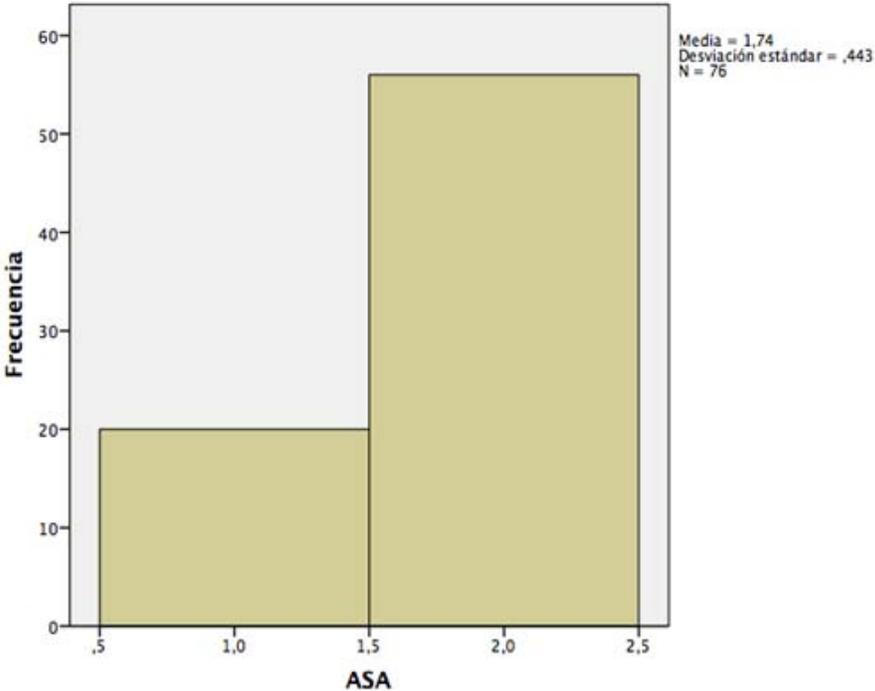
|       | Control<br>(n=40) |       |       | Ketamina<br>(n=36) |       |       |
|-------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
|       | Media             | DE    | P     | Media              | DE    | P     |
| Edad  | 44                | 4.93  | 0.904 | 43                 | 6.44  | 0.905 |
| Peso  | 68                | 10.66 | 0.917 | 68                 | 10.98 | 0.917 |
| Talla | 154               | 6.07  | 0.491 | 154                | 5.97  | 0.491 |

DE=desviación estándar; n=tamaño de la muestra.

Grafica 1. Grafico de cajas de la distribución de la muestra por edad.



Grafica 2. Graficas de barras de ASA



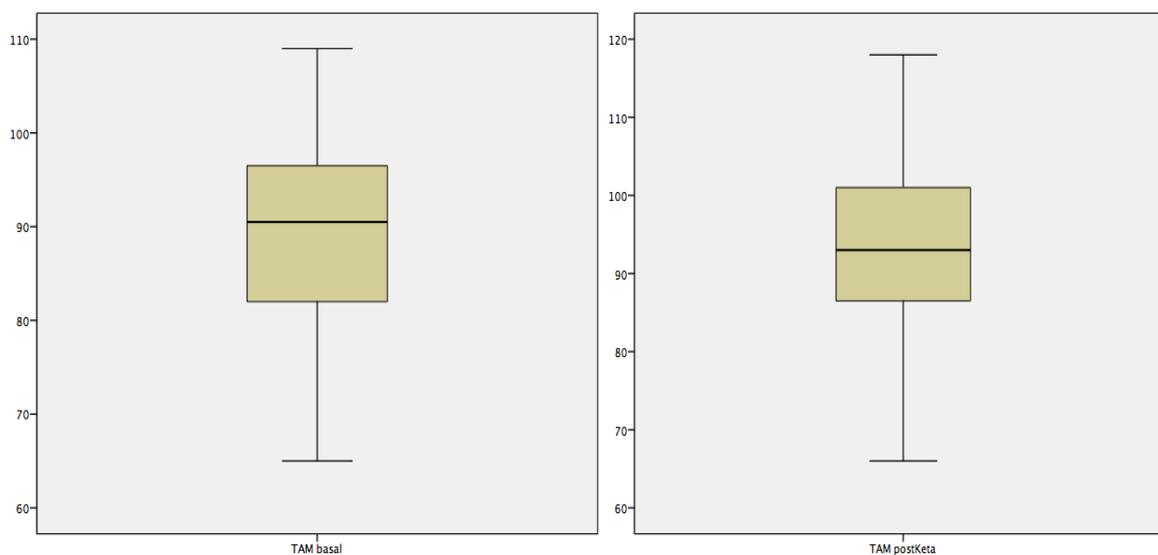
Para evaluar las variables de control hemodinámica se registro tensión arterial media (TAM), saturación por pulsioximetría de pulso (SpO2), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) en todos los casos se tomo una medición basal al entrar al quirófano y otra medición posterior a la administración de placebo o ketamina; utilizando t de Studen para comparación de medias en la cual se encontró diferencia significativa en la TAM pos etamina con una p 0.026, ver TABLA 4.

TABLA 2. Variables hemodinámicas

|                 | Control<br>(n=40) |       |       | Ketamina<br>(n=36) |       |       |
|-----------------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
|                 | Media             | DE    | P     | Media              | DE    | P     |
| TAM basal       | 90                | 8.65  | 0.425 | 89                 | 9.86  | 0.428 |
| TAM posketa     | 90                | 10.18 | 0.025 | 96                 | 10.28 | 0.026 |
| SpO2 basal      | 96                | 1.17  | 0.015 | 97                 | 1.27  | 0.016 |
| SpO2<br>posketa | 98                | 2.24  | 0.881 | 98                 | 1.05  | 0.887 |
| FC basal        | 80                | 11.44 | 0.05  | 75                 | 9.14  | 0.048 |
| FC posketa      | 83                | 12.09 | 0.142 | 79                 | 8.72  | 0.136 |
| FR basal        | 18                | 2.33  | 0.492 | 18                 | 2.64  | 0.495 |
| FR posketa      |                   | 2.16  | 0.065 | 16                 | 2.63  | 0.068 |

TAM=tensión arterial media, SpO2=saturación por pulsioximetría de pulso, FC= frecuencia cardiaca, FR= frecuencia respiratoria.

GRAFICA 4. Grafico de cajas para TAM basal y posketamina

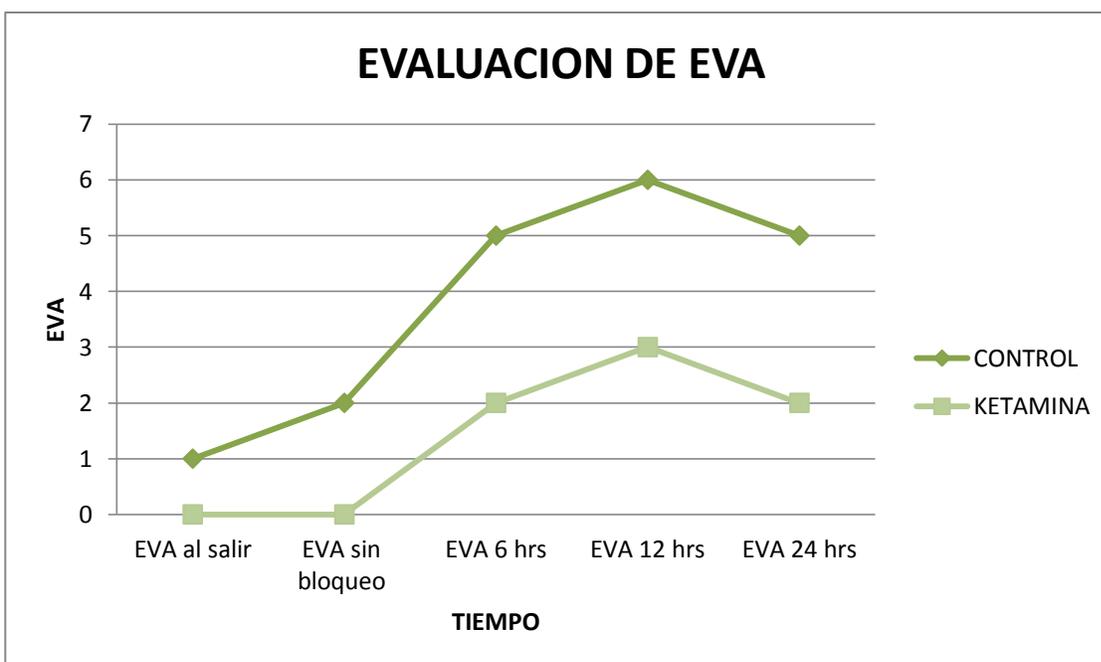


Para valorar las variable independiente se valoró después de la cirugía a través de escala visual análoga (EVA) el dolor posoperatorio al salir del quirófano, sin bloqueo motor, a las 6, 12 y 24 horas posteriores al bloqueo; la diferencia en la EVA entre los grupos se comparará con el estadístico de U de Mann Whitney en la cual se encontró diferencia significativa para todas las horas de evaluación con  $p < 0.05$ , ver TABLA 3 y GRAFICA 5.

TABLA 3. Variables dependientes

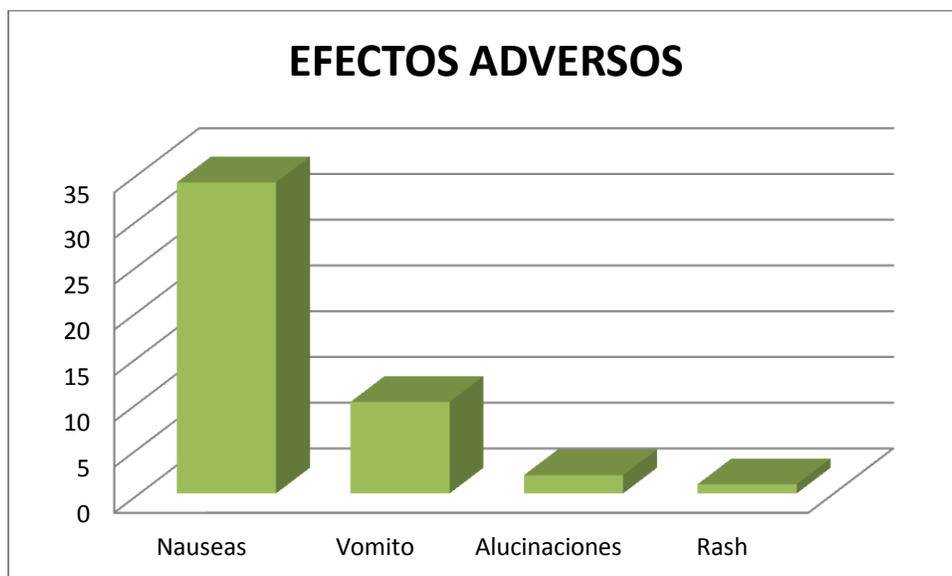
|                    | Control<br>(n=40) |      |      | Ketamina<br>(n=36) |      |      |
|--------------------|-------------------|------|------|--------------------|------|------|
|                    | Media             | DE   | P    | Media              | DE   | P    |
| EVA al salir       | 1                 | 0.90 | 0.00 | 0                  | 0.00 | 0.00 |
| EVA sin<br>bloqueo | 2                 | 1.73 | 0.00 | 0                  | 0.40 | 0.00 |
| EVA 6 hrs          | 5                 | 1.70 | 0.00 | 2                  | 1.51 | 0.00 |
| EVA 12 hrs         | 6                 | 1.47 | 0.00 | 3                  | 1.50 | 0.00 |
| EVA 24 hrs         | 5                 | 1.70 | 0.00 | 2                  | 1.33 | 0.00 |

GRAFICA 5. Grafico de variable independiente.



Los efectos adversos que se presentaron fueron principalmente nausea en 34 casos un (44.7%), vomito 10 (13.2%), alucinaciones 2 (2.6%), rash 1 (1.3%). Los efectos secundarios presentados en el estudio tuvieron una alta incidencia de nausea y vomito pero se pueden atribuir a los efectos secundarios de los opiodes, ya que se utilizo en ambos grupos morfina 1 mch/kg subaracnoides debido a sus efectos propios de loa opiodes y no de la ketamina, ver GRAFICA 6.

**GRAFICO 6. Grafica de barras de efectos adversos.**



## DISCUSION

Se realizo un estudio prospectivo, aléatorizado, doble ciego, controlado con placebo para examinar si la adición de una dosis subanestésica de ketamina intravenosa bolo único mejora el dolor posoperatorio en histerectomía abdominal.

El dolor postoperatorio agudo es una reacción fisiológica compleja a la lesión tisular o enfermedad. Se trata de una manifestación de las reacciones autonómicas, psicológicas y conductuales que resultan de una experiencia molesta, sensorial y emocional indeseada. A menudo los pacientes perciben el dolor postoperatorio como uno de los aspectos más difíciles del procedimiento quirúrgico. El dolor que se manifiesta luego de una intervención quirúrgica, es un estado al cual le temen los pacientes, incluso pueden llegar a rechazar la intervención quirúrgica por el dolor sufrido en experiencias anteriores (4,6).

Aunado a lo anterior, se tiene que una analgesia inadecuada tras la cirugía favorece la aparición de complicaciones postoperatorias. Por tanto, es imprescindible un adecuado control del dolor postquirúrgico que favorezca la recuperación anestésica desde el punto de vista respiratorio, hemodinámica y sensorial que permita el bienestar del paciente. En este sentido, la administración de opioides ha sido la piedra angular en el tratamiento del dolor y las vías para su administración son múltiples, sin embargo, a causa de efectos indeseables como la depresión respiratoria tardía, náuseas, vómitos, prurito y la retención urinaria, se ha promovido la búsqueda de otras alternativas analgésicas (5).

Aunque este estudio confirma el efecto analgésico intrínseco de una pequeña dosis de ketamina informado recientemente por Suzuki et al. (43), si hubo evidencia de un efecto preventivo cuando se administró antes de la incisión de la piel en mujeres sometidas a procedimientos de histerectomía (40).

Estudios fisiológicos básicos han creado un gran interés en los beneficios potenciales de la analgesia preventiva (29,30). El dolor inducido quirúrgicamente puede ser amplificado debido a la sensibilización por las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal, un proceso desencadenado por la fibra C de entrada nociceptiva y la activación de *N* receptores metil-D-aspartato (6). La ketamina, un conocido *N* antagonista metil-D-aspartato, (22,26) es un fármaco que está resurgiendo sus usos sobre todo en analgesia preventiva. Aunque estudios anteriores (23) han informado de una disminución del dolor postoperatorio y la hiperalgesia en heridas cuando la ketamina se administra antes de la cirugía, estos estudios no fueron diseñados específicamente para examinar los efectos preventivos de la ketamina.

Sin embargo, la dosis de ketamina que utilizamos fue casi 2 veces mayor que en los estudios clínicos anteriores de Adams et al. (43). Aunque una mayor dosis de ketamina podría haber producido un efecto analgésico más profunda y de más larga duración, los efectos psicomiméticos bien conocidos de la ketamina limitan su utilidad clínica como un analgésico postoperatorio primario.

Dado que los efectos analgésicos de la ketamina se han comunicado con las concentraciones plasmáticas de la / ml rango 100-200 ng (40), la dosis seleccionada (0,2 mg / kg) debería haber sido suficiente para demostrar un efecto preventivo clínicamente significativa.

## **CONCLUSION**

El efecto analgésico postoperatorio de un bolo intravenoso de ketamina en dosis subanestésicas administrado antes de la incisión quirúrgica en pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo bloqueo neuroaxial si disminuye el dolor posoperatorio y disminuye los requerimientos de analgésicos de rescate.

En conclusión, la ketamina 0.2 mg / kg IV produce efectos analgésicos en el postoperatorio cuando se administró antes de la incisión quirúrgica sometidos a procedimientos de histerectomía abdominal. Pequeñas dosis de ketamina no se asoció con un aumento de los efectos psicómiméticos tales como alucinaciones o sedación excesiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosas Díaz J, Navarrete Zuazo V, Díaz Menciondo M. Aspectos básicos del dolor posoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014; 37 (1): 18-26.
2. Dahl JB, Kehlet H. *Postoperative pain and its management*. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006: 635–651.
3. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP): a systematic review. *Eur J Pain* 2009;13:719–730.
4. Martínez Vísbal A, Rodríguez Betancourt N. Posoperative pain: specific procedure approach. *Revista de ciencias biomédicas* 2012: 360-372.
5. Martínez-Vázquez de Castro J and Torres LM. Prevalencia del dolor posoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7:465-476.
6. Timothy J Brennan. Pathophysiology of Posoperative Pain. *Pain* 2011; 152: 33-40.
7. Weinbroum Avi A. No opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacologica and clinical aspect of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research* 2012; 65: 411-429.
8. Ji R, Kohno T, Moore K, Woolf C. La sensibilización central y LTP: hacer del dolor y la memoria comparten mecanismos similares? *Trends Neurosci*. 2003; 26 (12): 696-705.
9. Nalini V, Sukanya M, and Deepak N. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 11–25.
10. Chistopher L and Srinivasa N. Treatment of acute posoperative pain. *Lancet* 2011; 377: 2215-2125.
11. Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, Kehlet H. Does an Acute Pain Service Improve Postoperative Outcome? *Anesth Analg* 2002; 95:1361-1372.
12. Reyes A, de la Gala F. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Patología del Aparato Locomotor* 2004; 2 (3): 176-188.
13. Edward Rabah Heresi. *Guía del dolor FEDELAT*; 2: 2-4.
14. Zaragoza F, Landa I, Larrainzar R y cols. *Dolor posoperatorio*. Ed Imago Concept&Image Development, Madrid; 2005: 10-11.
15. N. González de Mejía. Analgesia Multimodal posoperatoria. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2005; 12: 112-118.
16. Serrano -Atero, Caballero J, Cañas A, García-Saura y cols. Valoración del Dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2002; 9: 94-108.
17. Ferreira Valente M, Pais Ribeiro J, Jensen M. Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN* 2011; 152: 2399–2404.
18. Guevara López U, Covarrubias Gómez A, Delille-Fuentes R, Hernández Ortiz A, Carrill Esper R, Moyao García D. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. *Cir Ciruj* 2005; 73: 223-232.

19. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Rodríguez Cabrera R, Carrasco Rojas A, Aragón G, Ayón Villanueva H. Parámetros de práctica para el manejo del dolor en México. *Cir Ciruj*. 2007; 75:385-407.
20. Guevara López U, Covarrubias Gómez A, Hernández Ortiz A. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo. *Cir Ciruj*. 2005; 73: 393-404.
21. Edward F. Domino. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010; 113:678 – 86.
22. Larrea Belén y Miranda Jorge. Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte 1. *Revista El Dolor* 2008; 50:36-43.
23. Bell RF. Perioperative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systemic review (Cochrane review). *Acta Scand*. 2005; 49: 1405-1428.
24. Ronald D. Miller. *Anesthesia Miller's*. Elseiver. España. 2010; 7ta ed. 737-742.
25. Rainer Kohr y Marcel Durieux. Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco. *Anesth Analg*. 1999; 1: 66-74.
26. Jan Persson. Wherefore ketamine? *Anesthesiology* 2010; 23:455-460.
27. Georges Mion & Thierry Villeveille. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; 19: 370–380.
28. K. Hirota and D.G. Lambert. Ketamine: new uses for and old drug? *British Journal of Anesthesia*. 2011; 107 (2): 123-126.
29. Jorgen B. Dahl and Steen Moiniche. Pre-emptive Analgesia. *British Medical Bulletin* 2004; 71:13-27.
30. Campiglia L, Consales G, De Gaudio A. Pre-Emptive Analgesia for Postoperative Pain Control. *Clin Drug Investing* 2010; 30: 15-26.
31. Colin J, McCarthney, Avinash Sinh S, Katz J.A. QualitS. Krin. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl- D-Aspartate Receptor Antagonists in Preventive Analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1385-1400.
32. Beena Parikh, Jyotsna Maliwad, and Veena R Shah. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(4): 485–488.
33. Asokumar Buvanendran and Jeffrey. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Practice & Clinical Anaesthesiology* 2007; 21: 31-49.
34. Beena Parikh, Jyotsna Maliwad, and Veena R Shah. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(4): 485–488.
35. Laleh Azari, Pharm D, Joseph T, Santoso MD and Shelby E. Osborne. Optimal Pain Management in Total Abdominal Hysterectomy. *Obstetrical and Gynecological Survey*; vol 68, num 3, 2013; 215-227.
36. Larrea Belem, Miranda Jorge. Ketamina, una Antigua droga que renace ante el dolor. *Revista El Dolor*; 50. 2008; 36-43.

37. Bell RF. Perioperative ketamina for acute posoperative pain (Review). The Cochrane. 2010; 1-40.
38. Carstensen M and Moller A. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 104 (4); 2011; 401-406.
39. Lopez Millan JM ET ALL. Utilización de la ketamina en el dolor agudo y crónico. *Rev. Esp. Del Dolor*, Vol 14, N°1, 2007; 45-65.
40. Vegard D., Ermoe P., Steene T. Johan C. Raeder and Paul F. Does ketamine Have Preventive Effects in Women Undergoing Abdominal Hysterectomy Procedures? *Anesth Analg* 2000; 90: 1419-22.
41. Gilbert Morell A y Sánchez Pérez C. Efecto de dosis bajas intravenosas de ketamina en la analgesia posoperatoria de histerectomía y anexectomia. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* 2002; 49: 249-253.
42. Weiskopf R. Ketamina for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005;102: 211-220.
43. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:98–103.