



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

*“ADMINISTRACIÓN DE INFUSIÓN DE KETAMINA TRANSOPERATORIA
PARA DISMINUCIÓN DE REQUERIMIENTOS DE CONSUMO DE
OPIOIDES EN CIRUGIA ABDOMINAL CON ANESTESIA GENERAL
BALANCEADA”*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN: ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. SILVIA NAYELI CAMACHO BENAVIDEZ

DRA. CLARA ELENA HERNÁNDEZ BERNAL
TUTOR DE TESIS



Ciudad de México, Julio 2017



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. JOSÉ ANTONIO CASTELAZO ARREDONDO
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. CLARA ELENA HERNÁNDEZ BERNAL
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. SALOMÉ ALEJANDRA ORIOL LÓPEZ
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

*Estudio aprobado por el comité de ética e Investigación del Hospital Juárez de México con
el registro: HJM 0180/16-R*

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	4
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	8
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	9
CRITERIOS, VARIABLES	9
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS	17
ANEXOS	19

AGRADECIMIENTOS

Al ser Supremo por permitirme una vida plena de oportunidades y dedicación.

A mis padres y hermano, quienes han sido ejemplo de fortaleza y guía incondicional en todo mi camino, por dedicar sus días a mi bienestar

A la Doctoras: Clara Elena Hernández Bernal y Salomé Alejandra Oriol López, por su invaluable apoyo en mi formación profesional así como en la realización de este estudio

A mis maestros en el arte de la Anestesiología que con su convivencia diaria, consejos y realidades han plasmado grandes lecciones académicas y de vida.

A mis amigos y compañeros, por su presencia y hermosa compañía que hacen de estos años una experiencia amable y bella.

A quienes a lo largo de la vida que me han brindado su confianza, sin importar tiempo, distancia o circunstancia.

Resumen

El uso exclusivo de opioides como base analgésica en procedimientos con anestesia general balanceada, predispone a los pacientes a reacciones adversas postoperatorias como náusea, emesis, prurito, hiperalgesia, las cuales pueden desencadenar al aumento de días de recuperación y estancia hospitalaria. La ketamina es un N-metil- D- aspartato antagonista, su uso como coadyuvante a dosis analgésicas en el período intraoperatorio ha demostrado reducción moderada en el consumo de opioides, en una variedad de intervenciones quirúrgicas y vías de administración. Método: Se incluyó una muestra de 180 pacientes sometidos a cirugía abdominal en el Hospital Juárez de México, agrupados de manera aleatorizada en 2 grupos: Grupo K (experimental) y grupo O. Al Grupo K se le administró, posterior a inducción anestésica estandarizada, infusión de Ketamina a 0.5 mg/kg/hora con cese 20 minutos antes del término de cirugía. Al finalizar evento quirúrgico-anestésico se registró el requerimiento total de opioide (en microgramos). Realizándose análisis del consumo total transoperatorio de opioide en comparación al grupo control. Resultados: Existió disminución del 29.91% de los requerimientos de consumo transoperatorio de opioides con significancia estadística $p < 0.0001$. Conclusión: La administración de infusión ketamina intraoperatoria a dosis bajas, se considera como práctica útil, poco costosa, sin manifestaciones de efectos secundarios.

Antecedentes Históricos y Marco Teórico:

La fenciclidina fue el primer fármaco de esta clase que se usó en Anestesia, fue introducida a la clínica a finales de la década de 1950 por Maddox, demostrando efectos adversos psicológicos inaceptables como alucinaciones y delirio durante el estado de recuperación postanestésico. ⁽¹⁾ La ciclohexamina (congénera de la fenciclidina) fue probada clínicamente por Lear en 1959, sin embargo, fue menos eficaz analgésicamente y con los mismos efectos psicomiméticos indeseables. Actualmente ninguno de estos fármacos se utiliza en la clínica ⁽²⁾

La ketamina, uno de los 200 derivados de la fenciclidina, fue sintetizada en 1962 por Stevens, y administrada por primera vez en seres humanos en 1965 por Corssen y Domino, publicando sus resultados en 1966. Se comenzó a utilizar controvertidamente en la clínica en 1970, carente de ensayos clínicos que regularan sus indicaciones a uso que enfatizaba sus efectos secundarios y su mecanismo de acción desconocido entonces a nivel del SNC. ⁽¹⁾

El clorhidrato de Ketamina es conocido por sus propiedades analgésicas e hipnóticas que producen poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico disociativo (“cataleptico-anestésico”) con actividad excitatoria funcional y electrofisiológica entre los sistemas tálamo- neocortical y límbico, caracterizado por un estado similar al “trance” con hipnosis ligera y analgesia. ^(3,4)

Se diferencia de la mayoría de agentes inductores por poseer un gran margen de seguridad con efecto analgésico significativo, entre sus efectos tiende a aumentar: gasto cardiaco, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica; mantiene reflejos faringo-laríngeo, produce amnesia retrógrada y tiene efecto anticonvulsivante. Como desventaja causa efectos psicomiméticos como agitación, alucinaciones y delirio, aumenta la presión intracraneal (efecto que aumenta ante hipercapnia, hipertonia), puede provocar movimientos involuntarios y sialorrea profusa. El uso de benzodiazepinas antes, durante o después de la administración de ketamina, reduce la incidencia de sus efectos cardiovasculares, músculos esqueléticos y psicomiméticos.

Características fisicoquímicas

La Ketamina (CI-581) (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) tiene un peso molecular de 238kD, parcialmente soluble en agua (1:4), y alcohol (1:14) y 5-10 veces más liposoluble que el tiopental, por lo que atraviesa barrera hematoencefálica. Forma una sal blanca cristalina con un pKa de 7.5. Cuenta con unión a proteínas del 12-27%, en base al pH corporal y concentraciones de albúmina y alfa1 glicoproteína ácida (mayor afinidad).

Es preparada en solución con un pH 3.5 y en presentaciones comerciales de 10/50/ 100 mg de clorhidrato de ketamina por mL de solución de cloruro sódico con cloruro benzetonio como conservante. La molécula posee un centro quiral en el carbono 2 del anillo de ciclohexanona que da existencia a los enantiómeros S+ ketamina (l-ketamina, isómero levógiro) y R (-) ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro). El isómero S+ es más potente y tiene menos efectos secundarios. El preparado comercial es una mezcla racémica de ambos isómeros en cantidades iguales ⁽¹⁾

La ketamina es un -metil- D- aspartato N antagonista que se ha demostrado útil en la reducción del dolor postoperatorio agudo y consumo analgésico en una variedad de intervenciones quirúrgicas con rutas variables de administración. Tiene múltiples mecanismos de acción, disminuyendo y modulando la tolerancia postoperatoria aguda de los receptores opiáceos. Los receptores NMDA se expresan en diversas áreas en los sistemas nerviosos periférico y central que controlan la sensibilización del dolor y la plasticidad neuronal en procesos agudos y estados de dolor crónico, incluyendo la inflamación, lesión del nervio, y cáncer ⁽⁵⁾

Muchos estudios han examinado la ketamina como coadyuvante analgésico en el período perioperatorio. Un metanálisis reciente de 37 ensayos en más de 2,200 pacientes indicó que la ketamina reduce la necesidad de opiáceos postoperatorios, al menos durante las primeras 24h ^(6, 7, 8) con un uso seguro y acompañado de efectos secundarios leves. El uso intraoperatorio de ketamina preventiva ha sido muestra para generar una reducción modesta en el consumo agudo de opioides postoperatorio (mediana 33%) así como en la intensidad del dolor postoperatorio (20 - 25%) hasta 48 h después de lesión quirúrgica ^(9,10)

Una de las traducciones clínicas de la sensibilización central es la analgesia preventiva, es decir, la posibilidad de prevenir el establecimiento de la sensibilización central y reducir el dolor experimentado tras una lesión periférica. Estudios más recientes demuestran que una infusión IV a dosis bajas de ketamina, durante y después de la cirugía, reduce los mecanismos de hiperalgesia mecánica alrededor de la herida quirúrgica, además indican que el bloqueo de los receptores NMDA previenen la sensibilización central causada por los estímulos nociceptivos intra y postquirúrgicos. ^(11, 12)

Receptor Glutamatérgico N-metil - D- aspartato (NMDA)

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se localizan en las células del asta posterior de la médula espinal, están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central, asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos.

El receptor NMDA posee un canal iónico acoplado, es miembro de la familia de receptores del glutamato, tiene propiedades excitatorias neuronales y se ha relacionado con la analgesia, anestesia y neurotoxicidad mediadas por dichos neurotransmisores. Es el único receptor neurotransmisor en el que la activación del canal requiere la unión del glutamato y del co-agonista glicina. Es un pentámero compuesto por dos subunidades: NMDAR1 y NMDAR2 y cinco sitios moduladores: el principal sitio de reconocimiento al que se unen el glutamato y el NMDA, el sitio de unión de la glicina, el del catión Mg⁺⁺, al del catión Zn⁺⁺. Los sitios de unión del glutamato y la glicina están localizados en la parte extracelular del receptor y los otros están dentro del canal. Un hecho importante es la alta permeabilidad del canal receptor al Ca⁺⁺. Así, cuando el receptor es estimulado, permite la entrada de Ca⁺⁺ dentro de la célula. ^(13, 14, 15)

La activación de los receptores NMDA se relaciona con la estimulación repetitiva de fibras C originando un aumento del tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales a los estímulos adecuados. Este fenómeno, denominado "wind-up", está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P (SP) por aferencias primarias de tipo C, que actúan sobre receptores NMDA y neurocinina1 (NK1).

La vía final común de la activación del receptor NK1 y NMDA es el incremento de calcio intracelular libre ionizado, que puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal persistente. Normalmente la presencia de un ion magnesio en el canal bloquea el receptor NMDA. Tras un estímulo nocivo intenso o repetitivo, la despolarización de la neurona abre el canal iónico y se produce la entrada masiva de calcio al interior de la célula, lo que acelera la despolarización. La acción del glutamato (involucrado en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia y alodinia) sobre los receptores AMPA despolariza a las neuronas, desaparece el bloqueo del magnesio y la actividad del glutamato sobre los receptores NMDA se hace eficaz. Esto permite la entrada de calcio al interior de la neurona postsináptica, lo que activa a su vez diversos sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares en dichas neuronas a largo plazo., dando lugar a fenómenos de hiperexcitabilidad de la neurona del asta posterior, manifestado por un aumento del tamaño del campo receptor de las neuronas y una disminución del umbral

La activación de estos receptores puede activar la proteínasasa C por la vía de la cascada de inositoles. La activación de estos receptores produce la síntesis de prostaglandinas y de óxido nítrico. ^(16, 17, 18)

Los fenómenos de tolerancia y dependencia están fuertemente relacionados, existiendo numerosos sistemas respectivos con los péptidos opioides endógenos (POE), en el desarrollo de tolerancia y dependencia. Se ha visto correlación, en los fenómenos de tolerancia, con la dopamina y la oxitocina que bloquea la aparición de tolerancia frente a beta-endorfinas y encefalinas. Los NMDA bloquean la aparición de la tolerancia, por una interacción con los receptores mu o delta, estando relacionada también con fenómenos de dependencia.

Estudios recientes sugieren que los receptores NMDA median la tolerancia a opiáceos por una vía convergente de segundo mensajero óxido nítrico. Los antagonistas de la NMDA y los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico bloquean el desarrollo de tolerancia a la morfina o la revierten. ^(13, 19, 20)

Pregunta de Investigación

¿Puede el uso transoperatorio de ketamina en infusión continua disminuir los requerimientos de consumo de opioides en pacientes que se someten a cirugía abdominal con Anestesia General balanceada?

Planteamiento del problema:

El uso exclusivo opioides como base analgésica en procedimientos con anestesia general balanceada, predispone a los pacientes a reacciones adversas postoperatorias de este grupo tales como náusea, emesis, prurito, hiperalgesia, los cuales pueden desencadenar en el aumento de los días de recuperación y estancia hospitalaria. Si se añadiera el uso adyuvante de inductores intravenosos se podría analizar una posible disminución en los requerimientos de consumo de opioide

Justificación

La ketamina es el único anestésico intravenoso costo-efectivo con propiedades hipnóticas analgésicas y amnésicas que reúne las características como un periodo de latencia corto, un nivel anestésico estable y analgesia profunda a dosis subanestésicas. Esto ha permitido que, a pesar del temor por sus efectos disociativos antes conocidos con dosis anestésicas, se hable ahora de dosis de seguridad a dosis bajas, convirtiendo a éste en un fármaco prometedor en las que están ausentes estos efectos indeseables.

Objetivo de la investigación:

Analizar la disminución de requerimientos de opioides en cirugía abdominal bajo anestesia general balanceada, tras el uso transoperatorio de ketamina en infusión continua.

Hipótesis de la investigación:

El uso transoperatorio de Ketamina en infusión continua disminuye los requerimientos de opioides en pacientes que se someten a cirugía abdominal con Anestesia General balanceada.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio: Estudio clínico, analítico, comparativo, experimental aleatorizado, cegado, prospectivo, transversal.

Selección de muestra:

El tamaño de muestra se calculó en base a la fórmula para estimación de una proporción con una población de 150 pacientes sometidos cirugía abdominal bajo anestesia General balanceada durante el periodo de estudio, con un nivel de confianza o seguridad (1α) del 95% con una precisión del 10% y una proporción pérdida del 10%

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N = total de la población 850 pacientes

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (seguridad 95%)

p= proporción esperada conocida (en este caso 60%)

q= 1-p (en este caso 1-0.6 = 0.4)

d= precisión (se desea un 10%)

n= 83 pacientes

Muestra ajustada a las pérdidas: 90 pacientes

Criterios de Selección

De entrada:

Inclusión:

- Ambos géneros
- Pacientes entre 18 – 65 años
- A realizar cirugía abdominal electiva o de urgencia bajo anestesia General balanceada
- Valorados con ASA I o II
- Aceptación para participar en estudio y firma de consentimiento informado

No inclusión:

- Patología cardiovascular agregada: Hipertensión descompensada, SICA, Insuficiencia cardiaca congestiva, IAM menor a 6 meses de presentación.
- Manejo de dolor crónico.
- Antecedente de patología psiquiátrica
- Patología que involucre aumento de la presión intracraneal (TCE)
- Patología que involucre aumento de presión intraocular.
- Hiper/Hipotiroidismo, Feocromocitoma.

De Salida:**Exclusión:**

- Inestabilidad hemodinámica.
- Arritmias (Bloqueo Aurículo ventricular, Taquicardia, Extrasístoles)

Eliminación:

- Estado de choque
- Abordaje quirúrgico adicional a la cavidad oral
- Hipersensibilidad a los fármacos.
- Necesidad de ventilación mecánica posquirúrgica.
- Muerte

Variables:

Universales	Dependientes	Independientes	Auxiliares
Edad. Cuantitativa numérica continua expresada en años	Dosis total de consumo de opioide.	Dosis de Infusión de ketamina.	ASA.
Género. Categórica, no paramétrica dicotómica, en femenino/masculino.	Numérica continua expresada en microgramos. (mcg)	Numérica continua y de razón Expresada microgramos/kilogramo/hora (mcg/kg/h)	Cualitativa ordinal
Peso. Cuantitativa numérica continua. Expresada en Kilogramos			

Análisis Estadístico:

Medidas de Tendencia central, Prueba de Hipótesis: T de Student con el programa de Primer Bioestatistics

Cronograma de actividades (ver Anexo 2)

Metodología

Previa aceptación para la realización del estudio por parte del comité de Ética e investigación con el registro: **HJM 0180/16-R** y la obtención del consentimiento informado por parte del paciente. Se reclutaron 180 pacientes sometidos a cirugía abdominal con anestesia general balanceada, con criterios de selección, agrupados de manera aleatorizada en 2 grupos de 90 pacientes cada uno. El grupo K es experimental y el grupo O es de control.

Bajo supervisión permanente por médico adscrito al servicio de anestesiología se aplicó como técnica anestésica estandarizada para los dos grupos: Anestesia general balanceada. Inducción intravenosa con: Midazolam 0.02 miligramos/kilogramo, Fentanil 4 microgramos/kilogramo, Vecuronio 0.08 miligramos/kilogramo. Propofol: 2 miligramos/kilogramo. Mantenimiento: Halogenado (Sevoflourano 1 CAM). Fentanil 1 miligramos/kilogramo cada 30-45 minutos. Durante el transanestésico se administró Ranitidina 1 miligramos/kilogramo, Ondansetron 4 miligramos, Paracetamol 15 miligramos/kilogramo. Metamizol 20 miligramos/kilogramo. En el grupo experimental (Grupo K) se administró infusión de Ketamina a 0.5 mg/kg/hora, posterior a la inducción y con cese 20 minutos antes de concluir evento quirúrgico. Al término del evento quirúrgico-anestésico se registró el requerimiento total de opioide (en microgramos). Al finalizar de recabar datos, se efectuó un análisis del consumo total transoperatorio de opioide en comparación al grupo de control.

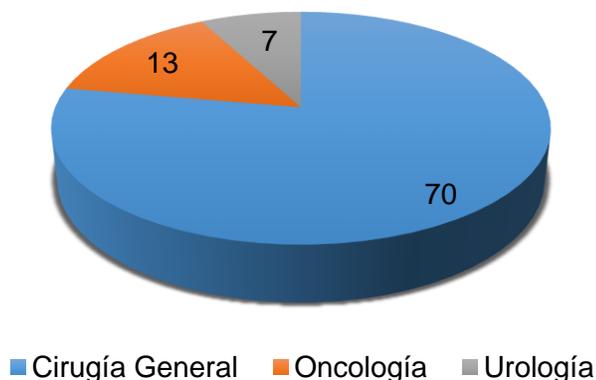
Resultados

Se reunió el total de la muestra requerida, 180 pacientes para el presente estudio, distribuidos en 2 grupos (Grupo O: Control; Grupo K: Experimental) de 90 pacientes cada uno. Los datos obtenidos se observan en la tabla 1 y 2, mientras que el número de pacientes pertenecientes a cada servicio quirúrgico se muestran en la gráfica 1 y 2.

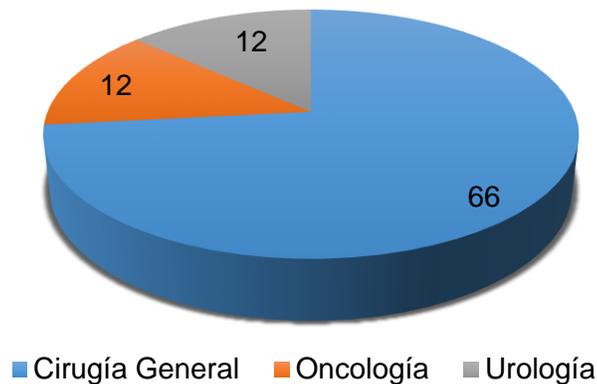
Variable		Grupo K (experimental)		Grupo O (control)	
		Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Género	Masculino	23	26%	35	39%
	Femenino	67	74%	55	61%
Tipo de Cirugía	Programada	60	67%	56	38%
	Urgencia	30	33%	34	62%
ASA	I	8	9%	8	9%
	II	82	91%	82	91%

Variable	Grupo K (experimental)		Grupo O (control)	
	Promedio	Desviación Estándar	Promedio	Desviación Estándar
Peso (kg)	60.55	± 10.23	62.83	± 12.69
Edad (años)	38.01	± 14.72	41.12	± 14.04

Gráfica 1
Procedimientos por Servicios Quirúrgicos
Grupo K (Experimental)



Gráfica 2
Procedimientos por Servicios Quirúrgicos
Grupo O (Control)



El promedio de la duración de los procedimientos se describe en la Tabla 3.

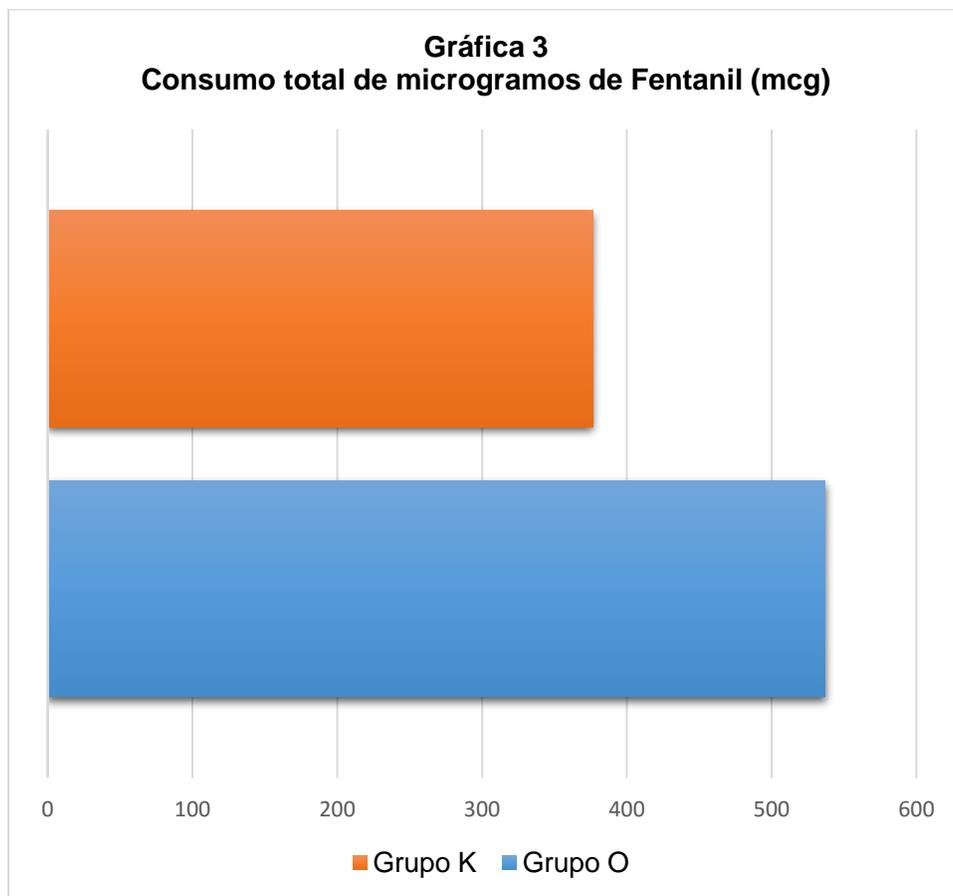
Variable	Grupo K (experimental)		Grupo O (control)	
	Promedio	Desviación Estándar	Promedio	Desviación Estándar
Tiempo Anestésico (minutos)	130.38	± 55.78	141.83	± 72.42
Tiempo Quirúrgico (minutos)	102.88	± 53.20	112.33	± 67.47

El promedio de las dosis de medicamento usadas se observan en la Tabla 4 y Gráfica 3. Apreciándose una reducción de los requerimientos de consumo de opioide del 29.91% en el grupo experimental al uso de Infusión de Ketamina.

Se realizó prueba de T de Student a las dosis totales de Fentanil, en ambos grupos, la cual resultó: -5.111 con 95% de intervalo de confianza y 178 grados de libertad. $p < 0.0001$.

No se registraron efectos secundarios o adversos de los pacientes durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos

<i>Tabla 3</i>				
Dosis total de Medicamento empleada	Grupo K (experimental)		Grupo O (control)	
	Promedio	Desviación Estándar	Promedio	Desviación Estándar
Fentanil mcg/ IV	376.38	± 89.76	537.05	± 286.13
Ketamina mg/IV	49.73	± 28.97	-----	-----



Discusión

En la muestra estudiada se encontró un predominio de pacientes femeninos, siendo mayor al 60% en ambos grupos, Existió el predominio de pacientes clasificados como ASA II, siendo mayor al 90% en el presente estudio

Existe similitud en los promedios y desviaciones estándar de las variables: edad y peso de los pacientes reclutados, así como a la duración de los tiempos anestésicos y quirúrgicos, considerándose como ambos grupos homogéneos

En la revisión sistemática, a pesar de existir estudios con el uso de infusión continua en el transoperatorio, existe poca evidencia literaria que demuestre relación en los requerimientos transoperatorios de consumo de opioide.

Guignard et al ⁽²²⁾ demuestra que la administración de ketamina a dosis: 0.15 mg/kg seguido de infusión a razón de 2 mcg/kg/min en cirugía abdominal mayor, con base anestésica en remifentanil, requirió 25% menos consumo de remifentanilo que el grupo control con una $P < 0.01$.

Varios estudios demostraron que el uso de infusión continua de ketamina intraoperatoria a dosis subanestésicas, es eficaz para reducir el consumo de opioides en el postoperatorio, así como brindar un mejor manejo de dolor en pacientes opioides- dependientes o con dolor crónico.

Nielsen et al ⁽²¹⁾, en su estudio de con empleo de ketamina a 0.5 mg/kg en bolo más e infusión introoperatoria a 0.25 mg/kg/h muestra un reducción de consumo de morfina de rescate analgésico intravenoso controlado por el paciente, durante las primeras 24 horas post cirugía de fusión lumbar en pacientes dependientes a consumo de opioides, con efectos benéficos en la reducción de sedación.

Loftus et al ⁽⁹⁾. Reportan una reducción de 30% en el consumo total de opioide en 24 horas, y 37% de reducción en 48 horas en pacientes opioides dependientes, así como estabilidad en el dolor postoperatorio.

En nuestra investigación no se realiza bolo inicial de ketamina, y el uso de la infusión es posterior a la inducción anestésica, a dosis estandarizadas, con base de opioide fentanil; y cese 20 minutos antes del término de cirugía.

El objetivo de este estudio fue analizar la disminución de requerimientos de opioides en cirugía abdominal bajo anestesia general balanceada, tras el uso transoperatorio de ketamina en infusión continúa, a dosis de 0.5 mg/kg/h, con el fin de cuantificar un porcentaje de reducción, el cual fue de 29.1%, por lo que existe significancia estadística, $p < 0.0001$, debido a las características farmacológicas de los antagonistas de los receptores NMDA ^(11,12), su papel en la desensibilización central y prevención de la tolerancia aguda a la efecto analgésico de los opioides, ^(13, 19, 20, 23) la reducción del consumo de opioide reflejada en este estudio cumplió con el objetivo y sustenta la hipótesis del presente estudio.

No existieron manifestaciones de efectos secundarios o adversos: efecto disociativo, sueños alucinatorios transanestésicos, depresión respiratoria, náusea o emesis postoperatorios, coincidiendo en lo reportado en la literatura.

No fue objeto de estudio la evaluación de la estabilidad hemodinámica transoperatoria, así como la intensidad del dolor postoperatorio.

Conclusiones:

El uso de infusión trasoperatoria de ketamina a dosis de 0.5 mg/kg/h disminuye los requerimientos de consumo intraoperatorio de opioides, de manera moderada (29.91%) en pacientes que se someten a cirugía abdominal con Anestesia General balanceada.

Se considera que la administración de infusión ketamina a dosis bajas, como práctica útil, poco costosa, a partir de los hallazgos de este estudio, sin manifestaciones de efectos secundarios o adversos.

En un futuro, sería conveniente incluir en la investigación, la medición de dolor, nivel de sedación y nivel de hiperalgesia en el postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados postanestésicos.

Referencias:

1. Reves JG, Glass PS, Lubarski DA. Anestésicos intravenosos no barbitúricos. En: Miller RD. Anestesia. 7ª edición. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 2010: 509-517.
2. Corssen G, Domino E: Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and Analgesia* 1966; 45: 29
3. White P. Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. Domino F. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 343-66
4. Church J, Lodge D. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) antagonism is central to the actions of ketamine and other phencyclidine receptor ligands. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 50119
5. Joranson D, Ryan K, Gilson A, Dahl J: Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000; 283:1710 – 1714
6. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalso E: Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004603 [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004603.pub3/full]
7. Angst M., Clark J. Ketamine for Managing Perioperative Pain in Opioid-dependent Patients with Chronic Pain A Unique Indication? *Anesthesiology*; 2010; 113 (3) [http://pubs.asahq.org/ on 06/19/2016]
8. Zakine, J., Samarq D., Loner E. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double blind, controlled study. *Anesthesia and analgesia*. Jun, 2008: 106 (6); 1856-1861
9. Loftus R., Yeager M, Clark J. Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery *Anesthesiology* 2010; 113 (3):639 – 646
10. Hidalgo, J., et al. Microdosis de ketamina en la prevención del dolor postoperatorio. *Rev. Ciencias Médicas*, abril 2005; 9 (3): 18-22.
11. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88: 113-118.
12. Woolf C, Thompson S. The induction and maintenance of central sensitization is dependt on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299
13. Neira F., Ortega J. L.. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española de Dolor* [Internet]. 2004 Mayo [citado 2016 Jun 19]; 11(4): 48-60. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000400005&lng=es.
14. Sorkin L. Farmacología y fisiología básica del proceso del dolor agudo. En: Wallace M, Dunn J, Yaksh T. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. México: McGraw-Hill Interamericana 1997; 2: 245-259.

15. Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. The role of the Nmethyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle. *Anesth Analg* 1998; 87:1383-1388.
16. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Op Anaesth* 1995; 8: 445-449.
17. Fera M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños J, Barutell C, Molet J, Rodríguez A. *Tratamiento del Dolor Teoría y Práctica*. Barcelona: Editorial MCR SA, 1995; 27-46.
18. Hua X, Chen P, Polgar E, et al. Spinal neurokinin NK1 receptor down-regulation and antinociception: effects of spinal NK1 receptor occupancy. *J Neurochem* 1998; 70 (2): 688-698.
19. Feng J, Kendig J. The NMDA receptor antagonist MK-801 differentially modulates mu and kappa opioid actions in spinal cord in vitro. *Pain* 1996; 66, (2-3): 343-349
20. Yoon Y, Sung B, Chung J. Nitric oxide medates behavioral signs of neuropathic pain in an experimental rat model. *Neuroreport* 1998; 9,(3): 367-372.
21. Nielsen RV, Storm J, Siegel H, Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain*, 2017; 158. 463–470.
22. Guignard B, Coste C, Costes H. Supplementing Desflurane-Remifentanil Anesthesia with Small-Dose Ketamine Reduces Perioperative Opioid Analgesic Requirements. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 95:103–108,
23. Gorlin A, Rosenfeld D, Ramakrishna H. Perioperative sub-anesthetic ketamine, *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2016; 32(2), 160- 167

ANEXOS

Anexo1: Aleatorización por Uso de tabla de números aleatorios grupo RAND, iniciando Región 1 de izquierda a derecha y de derecha a izquierda en orden descendente.

#	Grupo K	Grupo O
1	X	
2		X
3	X	
4	X	
5	X	
6	X	
7		X
8	X	
9	X	
10		X
11		X
12		X
13		X
14		X
15	X	
16	X	
17		X
18	X	
19		X
20		X
21	X	
22		X
23		X
24	X	
25		X
26		X
27	X	
28		X
29	X	
30	X	
31		X
32	X	
33		X
34	X	
35	X	
36		X
37		X
38		X
39	X	
40		X
41		X
42		X
43	X	
44		X

#	Grupo K	Grupo O
45	X	
46		X
47		X
48		X
49		X
50	X	
51	X	
52		X
53	X	
54		X
55	X	
56	X	
57	X	
58	X	
59	X	
60		X
61		X
62		X
63	X	
64		X
65	X	
66		X
67	X	
68		X
69	X	
70	X	
71		X
72	X	
73		X
74	X	
75	X	
76		X
77		X
78	X	
79		X
80	X	
81		X
82		X
83	X	
84	X	
85	X	
86		X
87	X	
88		X

#	Grupo K	Grupo O
89		X
90	X	
91	X	
92		X
93	X	
94		X
95		X
96	X	
97		X
98		X
99		X
100		X
101		X
102		X
103	X	
104		X
105	X	
106		X
107	X	
108	X	
109	X	
110	X	
111	X	
112		X
113	X	
114	X	
115		X
116	X	
117	X	
118	X	
119	X	
120		X
121		X
122	X	
123		X
124	X	
125		X
126		X
127	X	
128	X	
129	X	
130		X
131	X	
132		X

#	Grupo K	Grupo O
133	X	
134		X
135		X
136		X
137		X
138		X
139		X
140		X
141	X	
142	X	
143		X
144		X
145	X	
146		X
147		X
148	X	
149		X
150		X
151		X
152		X
153		X
154	X	
155		X
156	X	
157	X	
158		X
159		X
160		X
161		X
162		X
163	X	
164	X	
165		X
166		X
167	X	
168	X	
169	X	
170	X	
171	X	
172	X	
173	X	
174	X	
175	X	
176	X	

#	Grupo K	Grupo O
177	X	
178	X	
179	X	
180	X	

Anexo 2: Cronograma de Actividades.

Mes	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J
Actividad	u	u	g	e	c	o	i	n	e	a	b	a	u	u
	n	l	o	p	t	v	c	e	b	r	r	y	n	l
Descripción del problema y Recopilación bibliográfica	■													
Elaboración de protocolo	■	■												
Autorización del protocolo			■											
Recopilación de datos				■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Análisis de resultados												■		
Discusión y conclusión													■	■
Reporte final														■

Anexo 3. Consentimiento informado.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

Administración de infusión de Ketamina transoperatoria para disminución de requerimientos de consumo de opioides en cirugía abdominal con anestesia general balanceada

**Investigador principal: Dra. Clara Elena Hernández Bernal

**Teléfono (044) 55 8580 4708

**Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México, D.F

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Anestesiología

**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.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La mayoría de esquemas de anestesia General basa el control del dolor en uso de medicamentos narcóticos de tipo opioide, su uso puede predisponer a los pacientes sometidos a cirugía, a la posibilidad de tener reacciones adversas tales como náusea, vómito, comezón, sensibilidad aumentada en el sitio de incisión, posterior a la cirugía. La ketamina es un anestésico que usado a dosis bajas, junto al esquema habitual, muestra ser un medicamento eficaz en el control del dolor transoperatorio y que además reduce los requerimientos de uso de narcóticos opioides durante el evento quirúrgico

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo analizar la disminución de requerimientos de uso de narcóticos opioides en pacientes sometidos a cirugía abdominal con Anestesia General balanceada, mediante el uso transoperatorio de ketamina en infusión continua, y/o el registro de requerimientos totales de narcóticos opioides al término de cirugía

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores citados a continuación:

- Zakine, J. et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double blind, controlled study. *Anesthesia and analgesia*. Jun, 2008: 106 (6); pp 1856-1861
- Loftus R., et al. Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery *Anesthesiology* 2010; 113 (3):639 – 46

Se ha observado que se reduce la cantidad de medicamento narcótico de tipo opioide necesario para mantenerse con buena anestesia, además existe reducción del dolor después de una cirugía. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al proponerse el uso rutinario de medicamentos, como ketamina, que son adyuvantes al control del dolor transoperatorio.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y bajo supervisión permanente por el médico de base de anestesiología se le proporcionará sus medicamentos anestésicos de manera habitual y necesaria para que se mantenga en condiciones estables durante su cirugía, durante la misma se aplicará una infusión intravenosa de ketamina a dosis bajas, al final de la cirugía se registrará en una hoja de recolección de datos, su género, edad, peso, la cirugía realizada y el consumo total de medicamento opioide que necesitó, dichos datos se mantienen conservando la privacidad de su identidad y son de uso único y exclusivo para este estudio

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases: La primera implica entrevista sobre sus antecedentes médicos e invitación a participar en el estudio mediante la firma de este consentimiento informado. La segunda parte del estudio consiste en que posterior a someterse a Anestesia General se realizará la aplicación intravenosa de dosis de ketamina a dosis bajas, la cual dejará de pasarse 15-20 minutos antes del término de su cirugía, el uso de este medicamento puede provocarle la presencia de alucinaciones mientras se mantenga anestesiado, en caso de manifestarse se le proporcionará en el área de recuperación y cuidados postanestésicos un medicamento que elimine dicho efecto (Midazolam). En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario (incluso aquellos que no conozcamos) o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. 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-, pudiendo informar o no, 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.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Anexo 4: Hoja de Recolección de Datos

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: ADMINISTRACIÓN DE INFUSIÓN DE KETAMINA
(0.5 mg/kg/hr) TRANSOPERATORIA PARA DISMINUCIÓN DE REQUERIMIENTOS DE
CONSUMO DE OPIOIDES**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo: _____ Número: _____ Fecha: _____ Expediente: _____

Género: _____ Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ ASA: _____

Diagnóstico preoperatorio: _____

Cirugía propuesta: _____

Diagnóstico postoperatorio: _____

Cirugía Realizada: _____

Inicio de Anestesia: _____ Inicio de Infusión: _____ Inicio de Cirugía: _____

Termino de Infusión: _____ Termino de Cirugía: _____ Término de Anestesia: _____

Dosis de Fentanil (mcg)	Inducción		Transoperatorio	Total
Dosis de ketamina (mg)				
Presencia de Alucinaciones:	SI	NO	Midazolam en UCPA (Dosis en mg)	
Otros efectos secundarios/resolución:				