



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

KETAMINA COMO ANALGESIA ANTICIPADA EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
Benjamín Cota Gastélum

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. ROGELIO RODARTE ARELLANO
Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"
CODIRECTOR DE TESIS: M. en C. NOHELIA PACHECO HOYOS
Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"
COMITÉ TUTOR: DRA. CAROLINA ROJAS MORENO
Hospital Infantil del estado de Sonora

Hermosillo Sonora; julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

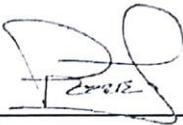
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

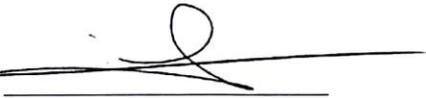
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año **Benjamín Cota Gastélum** y lo encontramos adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Anestesiología.



Dr. Rogelio Rodarte Arellano
Tutor principal
Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"



Nohelia G. Pacheco Hoyos
Codirector
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora



Dra. Carolina Rojas Moreno
Miembro del comité tutorial
Hospital Infantil del estado de Sonora

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **BENJAMÍN COTA GASTÉLUM** cuyo título es: "KETAMINA COMO ANALGESIA ANTICIPADA EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE


DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO




M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

C.c.p. Archivo
NGPH



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por avalar la especialidad cursada durante estos tres años, siendo reconocida a nivel nacional y mundial por su excelencia académica. A partir de hoy llevaré en alto su nombre reconociéndola como mi Alma Máter.

Agradezco al Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” por los años de formación en esta especialidad, por la enseñanza impartida por parte de su personal médico y administrativo y por las experiencias vividas que me harán un mejor practicante de esta noble profesión.

Agradezco a los miembros del comité de tesis por su apoyo incondicional para que este trabajo se llevara a cabo de una manera profesional, por ayudar a convertir una idea en un proyecto tan importante como lo es el presente.

DEDICATORIA

Para Iuvya, mi pareja y compañera de viaje, por haber convertido este sueño en una realidad. Agradezco tu infinita comprensión y apoyo incondicional durante estos tres años en los que estuve ausente.

Para Leonardo y Mariano, por haber comprendido a su corta edad la ausencia física de su padre durante este largo periodo.

Para mis padres, por todo el apoyo brindado durante mi corta estancia en este mundo, por sus consejos y sabias lecciones impartidas a su propia manera.

Para Adriana y Héctor, por haber contribuido a que este sueño se realizara, agradezco su apoyo para iniciar este gran proyecto.

“Si las puertas de la percepción se depurasen, todo aparecería a los hombres como realmente es: infinito”.

William Blake

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Características farmacológicas de la ketamina	7
Planteamiento del problema	12
Justificación	14
Objetivos	15
General	15
Específicos	15
Hipótesis	16
Antecedentes científicos	
Ketamina y el tratamiento del dolor	17
Analgesia anticipada	19
Material y Métodos	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Criterios de eliminación	21
Procedimiento	22
Materiales	22
Recursos financieros	23
Plan de análisis matemático	23
Aspectos éticos	24
Resultados	26
Discusión	32
Conclusiones	35
Bibliografía	36
Anexos	42

RESUMEN

Ketamina como analgesia anticipada en cirugía laparoscópica

Introducción: El dolor postoperatorio es una de las experiencias menos deseadas por los pacientes a quienes se les realiza cirugía. Recientemente, el interés se ha enfocado en el uso de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) para el manejo del dolor postoperatorio.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la ketamina como analgésico preventivo en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica electiva.

Material y métodos: Se propone un ensayo clínico aleatorizado cuya población fue de pacientes con estado físico ASA I-II de entre 18 y 59 años de edad sometidos a colecistectomía cirugía electiva. El total de pacientes se dividió en dos grupos, el primero recibió premedicación con midazolam a 0.02 mg/kg IV y ketamina a 0.25 mg/kg IV, el segundo solamente midazolam a la misma dosis. Se brindó anestesia general balanceada a todos los pacientes y se evaluó la calidad analgésica con la escala visual análoga (EVA) dentro de la primera hora del periodo postoperatorio y al alta de la unidad de cuidados postanestésicos, se cuantificará la dosis de analgésicos requerida en todos los pacientes hasta su alta y se evaluaron efectos secundarios.

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es una de las experiencias menos deseadas por los pacientes a quienes se les realiza cirugía. Se debe tomar una acción deliberada para tratar profilácticamente este dolor. Si el dolor postoperatorio se desarrolla, deberá ser manejado temprana y agresivamente, ya que el dolor severo no solamente induce un retraso en el alta de la unidad y en la pobre satisfacción del paciente, sino que además puede crear una condición hiperalgésica conocida como dolor postoperatorio persistente (1). Esto afecta no solamente al paciente, de igual manera a todo el sistema de salud. Estudios recientes demuestran que el dolor postoperatorio persistente tiene una incidencia de hasta el 4 por cada 10 pacientes. De este total, los pacientes lo reportan como moderado o severo en un 18.3% (2). Por lo tanto, es de gran interés para el anestesiólogo estar consciente de la severidad de este problema y de todos los agentes farmacológicos utilizados para prevenir y tratar el dolor. A la fecha, el principal tratamiento ha sido la administración de opioides exógenos como morfina o fentanil. Sin embargo, el dolor no siempre es aliviado completamente por estos agentes y con frecuencia los pacientes desarrollan tolerancia a los mismos.

Recientemente, el interés se ha enfocado en el uso de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) para el manejo del dolor postoperatorio. En particular, la ketamina ha ganado popularidad tanto como agente único y como adyuvante a otros analgésicos (morfina, fentanil, tramadol) (3). La ketamina ejerce su principal efecto analgésico por antagonismo de los receptores NMDA. Al hacer esto, la ketamina modula el sensorio central del procesamiento del dolor. Tanto en estudios animales como en humanos,

le katamina ha demostrado ser un potente antihiperalgésico. Además, puede contrarrestar la hiperalgesia inducida por opioides y prevenir el desarrollo de tolerancia a los mismos (4).

La ketamina fue descrita en la literatura en 1965 y fue aprobada por la FDA en 1970. Se conocía originalmente por tener efectos anestésicos, en gran parte parecidos a su relativo cercano, fenilciclidina, y solamente después, sus propiedades analgésicas se volvieron conocidas. La ketamina ha sido utilizada también para tratar la depresión (5, 6), síndrome de dolor regional complejo (7), dolor por cáncer (8, 9), adicción al alcohol (10), adicción a la heroína (11, 12), exacerbaciones de asma (13) y el dolor provocado por la infusión de propofol (14).

El efecto clínico de la ketamina se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamaérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio.

La realización de numerosos estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como coanalgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio.

Características farmacológicas

1.- Generalidades de la ketamina

La ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) está relacionada estructuralmente con la fenciclidina y la ciclohexamina. Existen dos isómeros, uno S (+) y otro R (-), por la presencia de un carbono asimétrico en la molécula; en la práctica clínica

se usa una mezcla racémica de ambos. El isómero S tiene, respecto al levo, un efecto analgésico 3-4 veces superior y un efecto hipnótico 1,5 veces superior, dando lugar a efectos psicótropos más leves. Es parcialmente soluble en agua (1:4) y alcohol (1:14), con una solubilidad lipídica de 5 a 10 veces la del tiopental y forma una sal blanca cristalina con un pKa de 7,5. Su unión a proteínas plasmáticas es del 47% y, al igual que el tiopental, la ketamina se distribuye rápidamente a tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón, pulmones) y luego se redistribuye a músculo, tejidos periféricos y grasa. El fármaco es metabolizado en hígado, un requisito para la finalización de su actividad. La ketamina posee un metabolito activo, la norketamina (cuyos niveles parecen ser mayores en niños). La mayor parte de una dosis de ketamina se excreta en la orina como metabolitos hidroxilados y conjugados y menos de un 4% aparece en orina en forma inalterada o como norketamina. La $t_{1/2}$ de eliminación de la ketamina es de 2 a 3 horas (15).

La ketamina se caracteriza por su versatilidad de vías de administración; siendo las más habituales la intravenosa (IV) y la intramuscular (IM), puede administrarse por vía oral (VO), intranasal, transdérmica, rectal, epidural o intradural. Es precisamente en el tratamiento del dolor crónico donde las vías oral y transdérmica han tenido mayor asiento. Su biodisponibilidad es del 90-93% por vía IM (más rápido en niños que en adultos), del 77% por vía epidural – con un rápido ascenso de los niveles plasmáticos- y menor del 16% por VO. Las concentraciones terapéuticas de ketamina para anestesia son de 1000 a 2000 ng/ml y pueden obtenerse con dosis IV de 1 a 4,5 mg/Kg o IM de 5 a 10 mg/Kg. El mantenimiento de la anestesia puede conseguirse mediante perfusión IV de 0,1 a 0,5 mg/kg/min. Por el contrario, para analgesia no se requieren niveles superiores a 200 ng/ml

y se ha visto que puede obtenerse un efecto analgésico adecuado con niveles a partir de 40 ng/ml, fácilmente alcanzables con dosis IV de 0,2 a 0,75 mg/kg o IM de 2 a 4 mg/kg (16).

El pico de nivel sérico de ketamina ocurre de 5 a 30 minutos después de su administración IM y a los 30 minutos de una dosis oral; se produce la inducción de la anestesia a los 30 segundos de su administración IV y a los 4 minutos de su administración IM. Por vía epidural el pico sérico se obtiene a los 15 minutos, por vía rectal a los 45 minutos y por vía nasal a los 30-60 minutos. Debido a que tan solo pequeñas cantidades de ketamina se excretan sin modificar por la orina y su duración de acción no se ve prolongada en presencia de afectación renal, no es preciso realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, al ser metabolizada en el hígado, su aclaramiento hepático es responsable de la duración de su efecto clínico y, por tanto, se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática.

2.- Mecanismo de acción de la ketamina

El principal sitio de acción de la ketamina a nivel central parece ser el sistema de proyección tálamo-neocortical. La ketamina deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También existe evidencia de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores (17).

Al hablar de la “anestesia disociativa” producida por la ketamina, se hace referencia a dos aspectos: por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico. Se ha demostrado que el mecanismo de acción por el cual la ketamina produce anestesia no sólo es el bloqueo de los canales de sodio del sistema nervioso central. Hay evidencia de que la ketamina ocupa los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal (18), lo que podría explicar algunos de sus efectos analgésicos. Así mismo, se ha demostrado que el enantiómero S tiene actividad sobre el receptor μ , de ahí parte de su efecto analgésico. La interacción con el receptor NMDA mediaría la acción anestésica general, al igual que algunas de sus acciones analgésicas. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad neuronal del asta dorsal.

3.- Efectos secundarios de la Ketamina

La ketamina ha demostrado un incremento en la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, así como incrementar la severidad de las náuseas. La ketamina incrementa las secreciones de saliva, lo cual puede producir laringoespasma. Las secreciones pueden anticiparse; por lo que se recomienda coadministrar con una pequeña dosis de atropina (19).

Como efectos menos frecuentes y deseables, se han observado; incremento de la presión intraocular, fenómenos de despertar: alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión grave, anorexia, náuseas, vómitos, erupción cutánea, hiperglucemia, inhibición de la agregación plaquetaria sin traducción clínica, anafilaxia, hipertermia maligna, apnea, edema pulmonar, desaturación transitoria, dependencia y tolerancia, dependencia psicológica.

Algunas precauciones que se deben tomar en cuenta al utilizar ketamina en el ámbito anestésico son el incremento del tono muscular que produce, lo cual la convierte en un agente poco utilizado en situaciones que requieran una relajación profunda. Además de sus manifestaciones psicológicas consideradas como dosis dependientes y la posibilidad de causar adicción. (26).

4.- Contraindicaciones

Absolutas: hipersensibilidad a ketamina o derivados, circunstancias en que la hipertensión arterial pueda ser peligrosa.

Relativas: hipertensión arterial leve-moderada, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, isquemia miocárdica, enfermedad psiquiátrica, edad menor de tres meses, intoxicación alcohólica o historia de abuso de alcohol. Otras patologías a tener presentes son: porfiria aguda intermitente, convulsiones, glaucoma, hipertiroidismo, infección pulmonar o respiratoria superior, masas intracraneales, hidrocefalia, etc.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La cirugía de mínimo acceso ha devenido una verdadera revolución en la cirugía, especialmente en el campo de la cirugía general. En la actualidad en nuestro medio, la cirugía laparoscópica de vesícula biliar es por mucho la técnica más utilizada y la que tiene mayor preferencia por el paciente. Presenta grandes ventajas como la disminución del riesgo de infección de la herida, el dolor postoperatorio menor comparado con la técnica abierta convencional y las lesiones musculares de la pared abdominal. Por lo tanto, existe disminución del dolor postoperatorio, el requerimiento de analgésicos y la rehabilitación del paciente en menor tiempo (27).

En particular, la ketamina ha ganado popularidad tanto como agente único así como adyuvante de otros analgésicos comúnmente utilizados (morfina, fentanil, tramadol), ésta droga ejerce su principal efecto analgésico por antagonismo de los receptores NMDA (1,3), al hacer esto, la ketamina modula el sensorio central del procesamiento del dolor, lo que provoca una sensibilización central hacia el estímulo doloroso y una disminución a largo plazo del estado hiperalgésico. La realización de numerosos estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como co-analgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio (4,15,19).

El dolor tras la cirugía laparoscópica está originado por múltiples causas, siendo las más importantes la administración y absorción de CO₂ en la cavidad peritoneal, lo cual producirá dolor postoperatorio referido al hombro y escápula derecha por irritación diafragmática. Sin embargo, los pacientes intervenidos bajo laparoscopia presentan menor

dolor postoperatorio, se reducen las necesidades analgésicas y se acelera el alta hospitalaria siempre y cuando el dolor se aborde de manera temprana (28).

La elección de una correcta analgesia postoperatoria adecuada al tipo de cirugía y al entorno del paciente será clave para el desarrollo de una buena y efectiva recuperación funcional del paciente postoperado. El tratamiento del dolor postoperatorio no es sólo una cuestión de ética para el bienestar del paciente, sino que influye enormemente en el curso de la lesión quirúrgica.

Por lo anterior, la pregunta de este trabajo de investigación es la siguiente:

¿Cuál es el efecto que tiene la ketamina como analgesia anticipada en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica?

JUSTIFICACIÓN

La ketamina como analgésico coadyuvante en la analgesia anticipada ha sido pobremente estudiada en nuestro país a pesar de múltiples estudios realizados en otros países con resultados en su mayoría favorables. De esto, surge la inquietud para realizar un trabajo de investigación que incluya a la ketamina como parte del manejo del dolor postoperatorio y así brindar a los pacientes sometidos a procedimientos laparoscópicos una analgesia postoperatoria de calidad con la menor cantidad de efectos secundarios. De esta forma se podría ayudar a mejorar su recuperación y acortar su estancia intrahospitalaria.

De igual manera esto se vería reflejado en la economía del Hospital General del Estado de Sonora al reducir el consumo de analgésicos intravenosos por este grupo de pacientes y de insumos perioperatorios. Diversos estudios avalan el uso de la ketamina como adyuvante en analgesia anticipada; Singh et al (2003), Saxena et al (2017), Rahmanian et al (2015), todos ellos con resultados favorables.

Se eligió este tipo de cirugía debido a que por ser mínimamente invasiva, el manejo de dolor también debería serlo, por lo que otras modalidades de analgesia más invasivas como la colocación de un catéter peridural no estaría indicado. Actualmente no se han realizado estudios sobre la utilización de la ketamina como parte de una modalidad multimodal en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía laparoscópica en este hospital, por lo que sería de gran valor académico completar el ensayo y presentar sus resultados.

OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia de la ketamina como analgésico preventivo en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica electiva.

Específicos

1. Evaluar la Escala visual análoga de manera cuantitativa en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.
2. Evaluar los efectos secundarios de la ketamina en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.
3. Cuantificar consumo de analgésicos durante 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.
4. Evaluar la satisfacción del paciente al término antes de su egreso hospitalario.

HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Se espera encontrar que la ketamina sea eficaz como analgesia anticipada en la cirugía laparoscópica.

MARCO TEÓRICO

Desde su síntesis por Stevens en 1962 y su introducción en la clínica por Corsen y Domino, la ketamina se ha venido utilizando cada vez menos como anestésico debido a la considerable incidencia de efectos adversos que tiene sobre el sistema nervioso central (15). Por otra parte, la utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en auge en los últimos diez años, ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos (1).

Administrada a dosis subanestésicas, la ketamina tiene un impacto fisiológico mínimo, mejora las escalas del dolor y reduce el consumo perioperatorio de opioides en un amplio rango de procedimientos quirúrgicos (29).

Ketamina y el tratamiento del dolor

El sistema nervioso central desempeña un papel crucial en la percepción del dolor. El dolor es una experiencia compleja que va más allá de la transducción de estímulos nocivos, pues posee dimensiones sensoriales/discriminativas y emocionales/afectivas. El dolor es definido como una experiencia subjetiva, por lo que su medición objetiva es difícil y poco frecuente; y la analgesia se define como la reducción de este fenómeno subjetivo. Las imágenes poseen un potencial interesante para diferenciar esta subjetividad y miden, objetivamente, el proceso nociceptivo en el cerebro. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia nuclear magnética funcional (RNMF) han sido utilizadas para diseñar una

“plantilla de dolor”, una red de localizaciones en el cerebro que se activan en respuesta a estímulos nociceptivos. Estos estudios han confirmado que las zonas más habitualmente estimuladas residen en el tálamo, corteza II/ínsula, corteza anterior cingulada y corteza sensorial primaria. La medida de la respuesta cerebral al estímulo nociceptivo puede verse afectada por muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos, parámetros psicológicos como la atención o agentes farmacológicos, y ha sido revisada recientemente. La RNMf proporciona imágenes objetivas de actividad cerebral, las cuales, si se correlacionan con la experiencia subjetiva, tienen la capacidad de identificar el aspecto neural de la analgesia. En estudios previos se ha investigado las propiedades analgésicas de remifentanilo, agonista opioide μ , con el uso de RNMf (30). Para explorar la aplicabilidad general de la RNMf para cuantificar la analgesia farmacológica, se eligió la ketamina en un estudio de Rogers et al en 2004, por tratarse de un fármaco que produce analgesia a través de un mecanismo diferente a la analgesia opioide. Se ha podido comprobar que la ketamina posee un efecto analgésico en múltiples localizaciones del sistema nervioso central, no sólo a nivel cortical sino también a nivel de médula espinal. Las imágenes correspondientes a ambas localizaciones, cerebro y médula, deben ser separadas para poder discriminar la contribución relativa de los efectos de ketamina sobre diferentes localizaciones. Sin embargo, parece claro que amplios y medibles descensos en la activación ante estímulos dolorosos acontecen en el cerebro y son variables, cuando examinamos diversas localizaciones donde se procesa el estímulo, lo cual no puede ser explicado solamente por una reducción en las aferencias procedentes de la médula espinal. La ketamina es un fármaco anestésico y por tanto es de esperar que proporcione efectos cognitivos globales. La valoración del comportamiento de dolor se reduce en condiciones de alerta disminuida ante el estímulo doloroso y esto se ha visto en imágenes. Resulta interesante especular con

la posibilidad de que parte de la acción analgésica de ketamina se produzca a través de la reducción del nivel de vigilancia.

Diversos estudios avalan con resultados prometedores el uso de la ketamina como adyuvante analgésico en pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos; por mencionar solamente algunos, Singh et al en 2003 realizaron un estudio en la India donde se administró ketamina intravenosa antes de la incisión quirúrgica en colecistectomía laparoscópica comparando diferentes dosis en grupos diferentes, concluyó que dosis de 0.5 mg/kg IV administrados después de la inducción brindaron analgesia las primeras 24 horas en el periodo postoperatorio (20). Otro estudio más reciente realizado en 2017 por Saxena et al, estudió el manejo de analgesia intraoperatoria con dosis de ketamina en la preinducción y como mantenimiento de 0.5 mg/kg y 0.25 mg/kg IV respectivamente, el estudio destaca por utilizar anestesia libre de opioides y otros analgésicos durante el periodo transoperatorio y postoperatorio, sus resultados favorecieron el uso de ketamina como analgésico hasta por 8 horas posteriores al procedimiento quirúrgico (21). Además de sus usos en cirugía laparoscópica, Rahmanian et al (2015) realizaron un estudio para evaluar la eficacia de ketamina intravenosa en pacientes sometidas a cesárea electiva bajo anestesia espinal; se administró a dosis de 0.25 mg/kg IV cinco minutos después del nacimiento del producto, obteniendo resultados favorables comparados con un grupo de control en cuanto a la calidad de analgesia y requerimiento de otros analgésicos (22).

Analgesia anticipada

En 1988, Patrick Wall acuñó el término "analgesia anticipada" (preemptive analgesia en inglés). Desde entonces, el concepto se ha refinado, basado en la evidencia de estudios clínicos y en los avances del estudio del dolor.

La práctica de tratar el dolor solamente después de que se ha instalado se ha ido suplantando por un manejo preventivo que se enfoca en bloquear la transmisión de la primer señal aferente antes, durante y después de la cirugía, así como en detener la cascada neuroquímica que lleva al dolor crónico por medio del bloqueo de un receptor postsináptico (R-NMDA). La idea detrás de este manejo no es simplemente que reduce la nocicepción y estrés durante la cirugía, sino que se basa en que la transmisión de señales aferentes nocivas y no nocivas de la periferia a la médula espinal induce un estado prolongado de sensibilización neural o hiperexcitabilidad que amplifica las señales subsecuentes de la herida y tejido circundante y lleva a un dolor postoperatorio aumentado y a un aumento en el requerimiento de analgésicos postoperatorios.

Al interrumpir la transmisión de la periferia hacia la médula espinal en el periodo preoperatorio, el manejo anticipado se enfoca en bloquear la inducción de la sensibilización central, lo que resulta en un dolor postoperatorio menos intenso y en un menor requerimiento de analgésicos.

MATERIALES Y MÉTODO

Previa autorización de los pacientes, se realizó un ensayo clínico comparativo y longitudinal en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica en el Hospital General del Estado de Sonora. Este estudio se realizó entre los meses de abril a junio de 2018. Se trabajó con una muestra no probabilística de 60 pacientes que fueron distribuidos de manera aleatoria simple en dos grupos de 30 pacientes cada uno.

Criterios de inclusión

Pacientes con estado físico ASA I-II de entre 18 y 59 años de edad sometidos a cirugía laparoscópica.

Criterios de exclusión

Rechazo a participar en el estudio, alergia a la ketamina, pacientes con comorbilidades que contraindiquen el uso de ketamina (cardiopatía isquémica, HTA no controlada, etc), cirugías de urgencia, pacientes que refieran uso recreativo de ketamina, pacientes obesos, pacientes con trastornos mentales.

Criterios de eliminación

Conversión de cirugía a técnica abierta.

Procedimiento

El total de pacientes se dividió en dos grupos mediante aleatorización a través de la aplicación para dispositivo móvil *Choose Random*, el primero (grupo K) recibió premedicación con midazolam a 0.02 mg/kg IV y ketamina a 0.25 mg/kg IV, el segundo (grupo C) solamente recibió midazolam a la misma dosis.

A todos los pacientes se les administró como parte de analgesia anticipada paracetamol 1 g IV, dexametasona 8 mg IV y ketorolaco 30 mg IV previos a la cirugía. Se brindó anestesia general balanceada a todos los pacientes utilizando fentanil a 3 mcg/kg IV, propofol 1.5-2 mg/kg IV y se obtuvieron condiciones adecuadas para la laringoscopia directa con cisatracurio a 0.15 mg/kg IV. El mantenimiento se realizó con sevoflurano a 1.5-2% de concentración en una mezcla de aire y oxígeno. Se inició ventilación mecánica asistida con parámetros según el peso corregido del paciente.

Durante todo momento se monitorizó al paciente con ECG de cinco derivaciones, pulsioximetría, valor de CO₂ al final de la espiración, frecuencia cardíaca y tomas de tensión arterial cada cinco minutos. Se evaluaron la calidad analgésica con la escala visual análoga (EVA) dentro de la primera hora del periodo postoperatorio y al alta de la unidad de cuidados postanestésicos, posteriormente se cuantificó la cantidad de dosis de analgésicos requeridas en todos los pacientes hasta su alta. Se evaluaron efectos secundarios como náusea y vómitos y el nivel de sedación.

Materiales

Los insumos fueron proporcionados según disponibilidad por el Hospital General del Estado. En caso de no contar con el material disponible por parte del hospital, los costos fueron cubiertos por el personal investigador

Material	Cantidad
Ketamina ampula de 500 mg/10 ml	60 ampulas
Jeringas 5 ml con aguja 22 G	60
Paracetamol 1 g/100 ml	60 frascos
Dexametasona 8 mg/2 ml	60 ampulas
Ketorolaco 30 mg/1 ml	60 ampulas

Cánulas nasales	60
Hojas blancas tamaño carta	1 paquete de 100 hojas

Recursos financieros

Ketamina: Proporcionada por el director de tesis Dr. Rogelio Rodarte.

Resto de material: Proporcionado por el Hospital General del Estado y la compañía Inova Medik, la cual ha sido contratada por dicho hospital para abastecer de material al servicio de anestesiología sin cargo para el paciente.

Plan de análisis matemático

Todas las variables obtenidas de la hoja de recolección de datos se depositaron en una hoja de cálculo de Excel donde se establecerán valores de código a las variables cualitativas y/o nominales y se ordenarán los datos. Todos los análisis fueron realizados con ayuda del paquete estadístico IBM SPSS V.25 para Windows considerando un I.C. de 95% para todos los análisis. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (continuas). Además, se elaboraron tablas de distribución de frecuencias entre las variables y se expresarán de manera gráfica. Cada uno de los objetivos presentó el siguiente plan de análisis, el cual dependió del tamaño de muestra y la distribución de las variables.

Objetivo	Método de evaluación
Evaluar la Escala visual análoga de manera cualitativa y cuantitativa en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.	Prueba de normalidad por curtosis, asimetría y gráficos P-P plot para distribución. Coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según sea el caso. Regresión lineal simple Prueba de distribución de T para muestras independientes para cambios hemodinámicos
Evaluar los efectos secundarios de la ketamina en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.	Prueba χ^2 de Pearson para comparar variables nominales entre dos grupos. Coeficiente de verosimilitud.

Cuantificar consumo de analgésicos durante 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.	Prueba de normalidad por curtosis, asimetría y gráficos P-P plot para distribución. Prueba de distribución de T para muestras independientes
Evaluar la satisfacción del paciente al término antes de su egreso hospitalario.	Prueba χ^2 de Pearson para comparar variables nominales entre dos grupos. Coeficiente de verosimilitud.

VIII.- Aspectos éticos

El procedimiento de investigación está de acuerdo con las normas contempladas en la ley general de salud en materia de investigación para la salud con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 2000, con versión actual del 2004.

En cumplimiento con los aspectos mencionados este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

Ajustar y explicar brevemente los principios éticos que justifican la investigación de acuerdo a una normatividad a nivel internacional y a nivel nacional.

Expresar claramente los riesgos y las garantías de seguridad que se brindan a los participantes.

Contar con el Consentimiento Informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal

Establecer que la investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el consentimiento informado de

los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 37 pacientes de los cuales 27 eran del sexo femenino (72.87%) y 10 del sexo masculino (27.02%). La media de edad fue de 38.9 años con una mínima de 19 años y una máxima de 59 años. Los diagnósticos fueron en 31 (83.78%) de los casos colelitiasis, apendicitis en 3 (8.10%) casos, hernia hiatal en 2 (5.40%) casos y púrpura trombocitopénica idiopática en un caso (2.70%). De los 37 pacientes, 10 de ellos tenían un estado físico ASA I y 27 un estado físico ASA II.

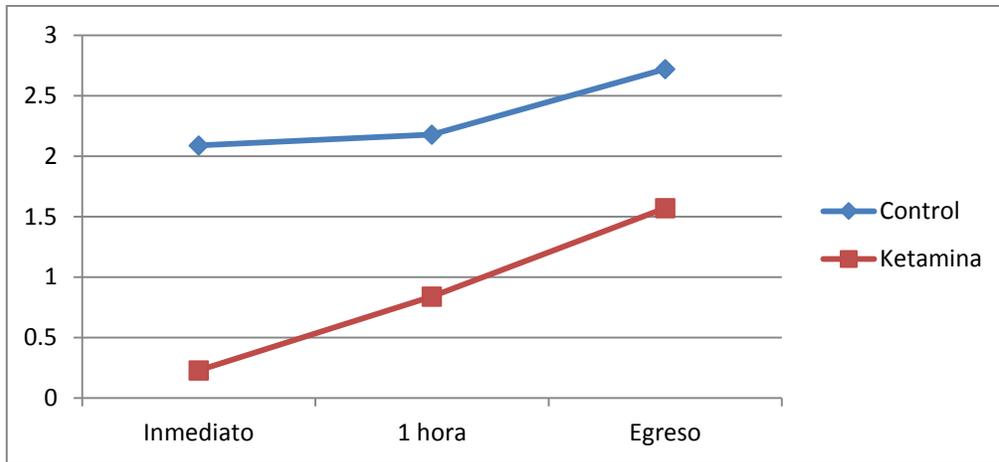
CARACTERÍSTICA	GRUPO CONTROL	GRUPO KETAMINA
EDAD	41.0	38.11
SEXO F/M	8/3	19/7
ASA I	3	7
ASA II	8	19

Tabla 1. Características demográficas

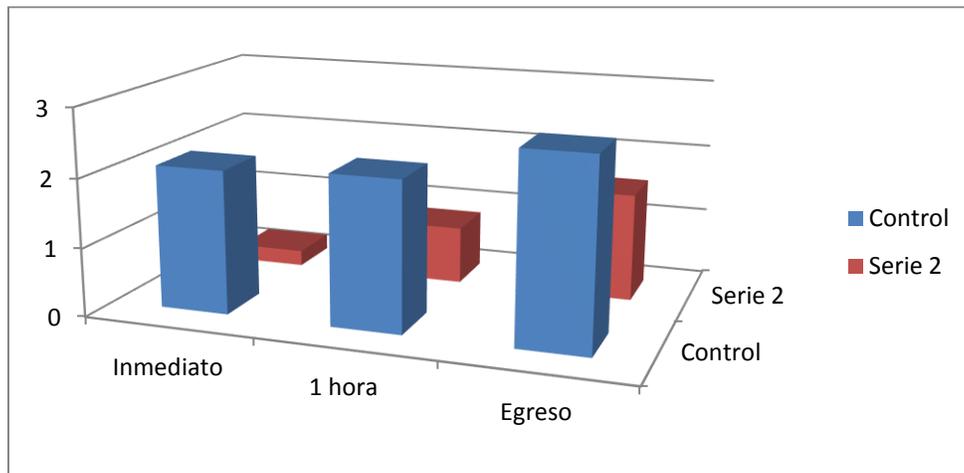
CIRUGÍA	No. DE PACIENTES
COELCISTECTOMÍA	31
APENDICECTOMÍA	3
FUNDUPLICATURA	2
ESPLENECTOMÍA	1

Tabla 2. Cantidad de cirugías realizadas

El promedio de la EVA fue significativamente mayor en el grupo control comparado con el grupo de ketamina durante los tres periodos de medición con un promedio de 2.09 en el periodo inmediato, de 2.18 en la primera hora y de 2.79 al momento de egreso para el grupo control, mientras que para el grupo de ketamina fue de 0.23 en el periodo inmediato, de 0.84 para la primera hora y de 1.57 al momento de egreso.



Gráfica 1. EVA en los periodos medidos



Gráfica 2. EVA en los periodos medidos

El cuadro 1 muestra los resultados del análisis descriptivo para las variables ordinales entre grupos. Las pruebas de hipótesis se evaluaron mediante una prueba U de Mann Whitney que considera la comparación para variables ordinales. En este caso, se presentaron los datos de la variable EVA que presenta un comportamiento ordinal. Además, este resultado se comparó con un modelo de T de student ajustado para muestras independientes. Para las tres mediciones de la variable EVA se presentaron diferencias

altamente significativas entre el grupo control y el grupo ketamina según la prueba U de Mann Whitney (Cuadro 2).

Cuadro 1. Estadísticos descriptivos por grupo para la variable EVA

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EVA0	Control	11	2.09	.831	.251
	Ketamina	26	.23	.430	.084
EVA1	Control	11	2.18	.874	.263
	Ketamina	26	.85	.613	.120
EVA2	Control	11	2.73	1.009	.304
	Ketamina	26	1.58	.504	.099

Cuadro 2. Prueba de hipótesis para muestras independientes para evaluar las diferencias entre los niveles de EVA por grupo.

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
	F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Prueba U de Mann Whitney Sig	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EVA0	.968	.332	9.013	35	.001	0.001	1.860	.206	1.441	2.279
			7.035	12.326	.001		1.860	.264	1.286	2.435
EVA1	.680	.415	5.325	35	.001	0.001	1.336	.251	.826	1.845
			4.612	14.344	.001		1.336	.290	.716	1.955
EVA2	13.540	.001	4.654	35	.001	0.001	1.150	.247	.649	1.652
			3.596	12.167	.004		1.150	.320	.454	1.846

En cuanto a los efectos secundarios, hubo diferencia significativa en la presencia de éstos en el grupo control, presentándose en forma de náusea en 4 casos, mientras que en el grupo de ketamina solamente presentaron dicho efecto secundario 2 participantes.

Efecto secundario	Control	Ketamina
Náuseas	4	2
Alucinaciones	0	0
Sedación	0	0

Tabla 3. Efectos secundarios por grupos

PRUEBAS DE HIPÓTESIS

Para evaluar el grado de relación o concordancia así como la proporción entre grupos para la variable “presencia de efectos adversos” se realizó un estadístico Chi cuadrada. Primeramente, la tabla de contingencia de datos muestra diferencias entre los valores esperados para cada categoría en comparación con los valores reportados (cuadro 3). Según el estadístico de Chi cuadrada existen diferencias significativas entre grupos; es decir, la presencia de efectos adversos es dependiente del grupo o tipo de tratamiento. En este caso los pacientes evaluados con fentanilo son los que presentan la mayor cantidad de efectos adversos; en este caso, náuseas. Este resultado, es concordante con lo reportado para la razón de máxima verosimilitud y el modelo ajustado del estadístico F de Fisher para muestras pequeñas (Cuadro 4). Se considera propio considerar lo reportado por la F de Fisher ya que en dos de las categorías del cuadro de contingencia se presentaron valores menores a cinco. Estos resultados, son similares a lo reportado para evaluar la dependencia y diferencia de satisfacción del paciente. Esto último indica que se presentan diferencias entre la satisfacción del paciente. De manera general, los pacientes se presentan mayormente satisfechos en el grupo de Ketamina (Cuadro 5 y 6).

Cuadro 3. Tabla de contingencia entre el grupo evaluado y la presencia de efectos adversos.

Tabla cruzada

			Efectos adversos		Total
			Ausente	Presente	
Grupo	Control	Recuento	7	4	11
		Recuento esperado	9.2	1.8	11.0
	Ketamina	Recuento	24	2	26
		Recuento esperado	21.8	4.2	26.0
Total		Recuento	31	6	37
		Recuento esperado	31.0	6.0	37.0

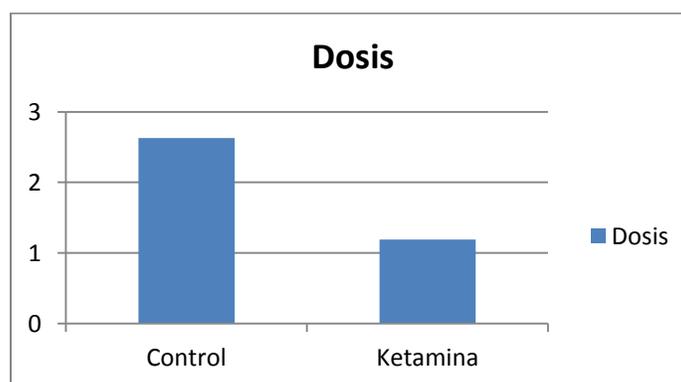
Cuadro 4. Prueba de hipótesis entre el grupo evaluado y la presencia de efectos adversos.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4.677 ^a	1	.031	.051	.051
Corrección de continuidad ^b	2.805	1	.094		
Razón de verosimilitud	4.277	1	.039		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4.550	1	.033		
N de casos válidos	37				

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.78.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

El promedio de dosis requeridas fue menor para el grupo de ketamina, con un valor de 1.19 comparado con el grupo control con un valor de 2.63 dosis durante la estancia hospitalaria.



La satisfacción fue significativamente mayor en el grupo de ketamina, presentando un grado más alto que en el grupo control, de los 26 pacientes del grupo de ketamina 15 presentaron un grado de satisfacción catalogado como “muy satisfecho” y 11 el grado “satisfecho”. En el grupo control todos los pacientes presentaron un grado de satisfacción catalogado como “satisfecho”.

Cuadro 5. Tabla de contingencia entre el grupo evaluado y el grado de satisfacción del paciente.

Tabla cruzada

			Satisfacción		Total
			Muy satisfecho	Satisfecho	
Grupo	Control	Recuento	0	11	11
		Recuento esperado	4.5	6.5	11.0
	Ketamina	Recuento	15	11	26
		Recuento esperado	10.5	15.5	26.0
Total		Recuento	15	22	37
		Recuento esperado	15.0	22.0	37.0

Cuadro 6. Prueba de hipótesis entre el grupo evaluado y el grado de satisfacción del paciente.

	Valor	G1	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	10.673 ^a	1	.001	.001	.001
Corrección de continuidad ^b	8.414	1	.004		
Razón de verosimilitud	14.535	1	.000		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	10.385	1	.001		
N de casos válidos	37				

a. 1 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.46.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

DISCUSIÓN

La ketamina administrada por vía intravenosa produce un efecto analgésico mediado por su efecto en los receptores NMDA como antagonista no competitivo. El glutamato es un transmisor excitatorio que juega un papel central en el procesamiento del fenómeno doloroso, así como en la respuesta inflamatoria y el estado hiperalgésico secundario a una lesión. Estos sucesos pueden llevar al estado conocido en la actualidad como dolor crónico postoperatorio.

De los analgésicos comunes disponibles actualmente la ketamina ha sido poco valorada aún con sus efectos analgésicos ya conocidos y estudiados a nivel de la prevención de excitabilidad central. El presente trabajo demostró que dosis bajas de ketamina por vía intravenosa administradas previamente a la incisión quirúrgica tuvieron un efecto de analgesia anticipada del dolor postoperatorio en cirugías laparoscópicas demostrado por valores inferiores en la EVA en el periodo postoperatorio inmediato y en las primeras 24 horas posteriores al evento quirúrgico, así como un menor consumo de analgésicos intrahospitalarios y un mayor grado de satisfacción en los pacientes manejados con dicho fármaco.

Los resultados concuerdan con estudios previos que demuestran que dosis subanestésicas de ketamina administradas antes de la cirugía laparoscópica disminuyen los valores de EVA durante 24 horas así como el consumo de opioides en el periodo postoperatorio tal como lo reportó Sarvjeet Kaur et al. En su estudio en 2015 (31). De igual manera Rahmanian (22) en 2015 publicó un estudio donde evaluó la misma dosis utilizada en el presente trabajo administrada a pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal y sus resultados fueron similares a los citados anteriormente.

Es importante hacer énfasis en la dosis utilizada en el presente estudio, ya que Moshiri (35) publicó en su estudio de 2011 que dosis más bajas de ketamina (0.15 mg/kg) no mostraron un impacto significativo en la disminución del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea y concluye que es necesario realizar más estudios con dosis más elevadas que las utilizadas en su trabajo.

Los efectos secundarios estuvieron presentes en mayor medida en el grupo control, presentándose únicamente como náuseas y vómitos, esto puede deberse al mayor consumo de opioide intraoperatorio en este mismo grupo. En nuestro estudio este resultado tuvo significancia estadística, sin embargo en la mayoría de los trabajos previos estudiados no es así, donde los efectos secundarios se presentan de una manera más homogénea con valores de p mayores a 0.05 (21).

En cuanto a los efectos secundarios más temidos de la ketamina, es decir, alucinaciones y pesadillas posteriores a su uso, no estuvieron presentes en ninguno de los pacientes de nuestro trabajo, lo que nos demuestra que a la dosis estudiada, la ketamina es un medicamento seguro y virtualmente libre de efectos secundarios.

En 2004 Kwok (36) demostró resultados similares en un estudio realizado en pacientes sometidas a cirugía ginecológica laparoscópica, donde de las 135 pacientes ninguna presentó alucinaciones ni pesadillas en el periodo postoperatorio. En 2013 Sing et al, concluyeron que los grupos a los que se les administraron ketamina a diferentes dosis requirieron menos dosis de analgésicos durante el periodo intrahospitalario (20), lo mismo ocurrió en nuestro trabajo donde el grupo control requirió mayor cantidad de dosis de analgésicos en la estancia hospitalaria, esto demuestra que la ketamina es eficaz como parte de un manejo multimodal anticipado en la cirugía laparoscópica. Sin embargo en distintos

tipos de procedimientos quirúrgicos, como lo son los ortopédicos la ketamina no ha demostrado la misma eficacia en el manejo del dolor postoperatorio. Así lo demostraron Hong y Adam en publicaciones del 2016 y 2005 previamente, donde se evaluó la eficacia de la ketamina en procedimientos de artroscopia de rodilla y hombro, donde concluyen que dichos procedimientos implican una mayor manipulación de tejidos y una mayor respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES

La ketamina administrada a dosis subanestésicas de 0.25 mg/kg previamente al inicio del acto quirúrgico es eficaz en el manejo del dolor postoperatorio en cirugía laparoscópica, demostrado por valores inferiores de la EVA comparado con el grupo control. La ketamina a dosis bajas demostró ser un medicamento seguro con un bajo perfil de efectos adversos, lo que le confiere ventaja al requerir menor cantidad de opioides transoperatorios ya que estos últimos se relacionan con efectos no deseados como náusea y vómitos postoperatorios. Su uso a dosis bajas disminuyó la cantidad de dosis de analgesia en el periodo postoperatorio y aumentó el grado de satisfacción de los pacientes.

LITERATURA CITADA

1.- Brian M. Radvansky. "Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review." Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Volume 2015.

2.- A. Johansen, L. Romundstad, C. S.Nielsen, H. Schirmer, and A. Stubhaug, "Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study," *Pain*, vol. 153, no. 7, pp.1390–1396, 2012.

3.- M. Suzuki, "Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management," *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009.

4.- S. Himmelseher and M. E. Durieux, "Ketamine for perioperative pain management," *Anesthesiology*. 2005.

5.- M. Naughton, G. Clarke, O. F. O'Leary, J. F. Cryan, and T. G. Dinan, "A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and preclinical evidence on proposed mechanisms of action," *Journal of Affective Disorders*. 2014.

6.- K. A. B. Lapidus, C. F. Levitch, A.M. Perez et al., "A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder," *Biological Psychiatry*. 2014.

- 7.- P.Azari, D. R. Lindsay, D. Briones, C. Clarke, T. Buchheit, and S. Pyati, "Efficacy and safety of ketamine in patients with complex BioMed Research International regional pain syndrome: a systematic review," *CNS Drugs*. 2012.
- 8.- R. F. Bell, C. Eccleston, and E. A. Kalso, "Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.
- 9.- W. Leppert, "Ketamine in the management of cancer pain," *Journal of Clinical Oncology*. 2013.
- 10.- J. H. Krystal, S. Madonick, E. Perry et al., "Potentiation of low dose ketamine effects by naltrexone: potential implications for the pharmacotherapy of alcoholism," *Neuropsychopharmacology*. 2006.
- 11.- E. Krupitsky, A. Burakov, T. Romanova, I. Dunaevsky, R. Strassman, and A. Grinenko, "Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up," *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2002.
- 12.- E. M. Krupitsky, A. M. Burakov, I. V. Dunaevsky, T. N. Romanova, T. Y. Slavina, and A. Y. Grinenko, "Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence," *Journal of Psychoactive Drugs*. 2007.
- 13.- K. R. Jat and D. Chawla, "Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.

14.- M.Wang, Q.Wang, Y. Y. Yu, and W. S.Wang, "An effective dose of ketamine for eliminating pain during injection of propofol: a dose response study," *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2013.

15.- J. M. López-Millán, C. Sánchez-Blanco López. "Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico". *Revista Española del Dolor*. 2007.

16.- Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2004.

17.- Scheller M, et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 1996.

18.- Miyasaka M & Domino EF. Neural mechanisms of ketamine-induced nesthesia. *Int J Neuropharmacology*. 1968.

19.- Mei GAO. "Ketamine use in current clinical practice". 2016.

20.- Harsimran Singh, Sandeep Kundra. "Preemptive analgesia with Ketamine for Laparoscopic cholecystectomy". *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* October-December 2013.

21.- Dipti Saxena, Atul Dixit. "Efficacy of Low-dose Ketamine as Sole Analgesic Agent in Maintaining Analgesia and Intraoperative Hemodynamics During Laparoscopic Gynecological Surgeries". Anesthesia: Essays and Researches 2017.

22.- Mojgan Rahmanian, Mehri Leysi. "The Effect of Low-Dose Intravenous Ketamine on Postoperative Pain Following Cesarean Section with Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial". Oman Medical Journal [2015].

23.- Joel Katz, PhD. "Preventive Analgesia: Quo Vadimus?". Anesthesia & Analgesia. November 2011.

24.- Nalini Vadivelu. "Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept". Local and Regional Anesthesia. 2014:7.

25.- Amiya K. Mishra. "Pre-emptive analgesia: Recent trends and evidences". Indian Journal of Pain | September-December 2013.

26.- Madhuri S. Kurdi. "Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care". Anesthesia: Essays and Researches; 8(3); Sep-Dec 2014

27.- Renee Allvin. "Open versus Laparoscopic Surgery: Does the Surgical Technique Influence Pain Outcome? Results from an International Registry". Pain Research and Treatment Volume 2016 (2016)

28.- María Teresa Santeularia V. "Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva". Cir Esp 2009

29.- Andrew W. Gorlin. "Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia". Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology | April-June 2016

30.- Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. Anesthesiology 2004; 10:292-301.

31.- Sarvjeet Kaur. "Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia" Journal of Natural Science, Biology and Medicine | July 2015.

32.- Cabrera S. María. "Ketamina endovenosa preoperatoria mejora la analgesia postoperatoria de colecistectomías laparoscópicas". Boletín el Dolor 2006.

33.- Eun Pyo Hong. "The effect of preemptive intravenous ketamine on postoperative pain in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair with intra articular ropivacaine injection". Anesth Pain Med 2016.

34.- Frédéric Adam. "Small Dose Ketamine Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty". *Anesth Analg.* 2005.

35.- Moshiri E. "The effect of low dose ketamine on postoperative pain after spinal anesthesia in elective cesarean section". *Arak Medical University Journal*, 2011.

36.- Kwok RF. "Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery". *Anesthesia and Analgesia.* 2004.

ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

Diagnóstico: _____ Expediente: _____

Dosis de ketamina IV: _____ ASA: _____

Dosis total de fentanil IV: _____

	Ingreso UCPA	1 h	Alta de UCPA
EVA			

Efecto adverso	Ingreso UCPA	1 h	Alta de UCPA	Estancia hospitalaria
Sedación				
Alucinaciones				
Náusea y vómito				

Dosis total de analgésico en 24 h _____

Consentimiento informado para la participación en trabajo de investigación

"Ketamina como analgesia anticipada en cirugía laparoscópica"

Investigador

Dr. Rogelio Rodarte Arellano

Tipo de intervención: Administración de ketamina 0.25mg/kg vía intravenosa.

Selección de participantes: Pacientes programados para cirugía laparoscópica de 18 a 59 años de edad.

Información sobre el fármaco en ensayo:

La ketamina es un anestésico intravenoso que en dosis subanestésicas proporciona efectos analgésicos para el control del dolor postoperatorio. No existen riesgos o problemas relacionados con su administración en la dosis estudiada.

Procedimientos: Se administrará el fármaco en ensayo y se evaluará el dolor postoperatorio con la EVA, así como sus efectos secundarios y consumo de analgésicos. Posibilidad de pertenecer al grupo control y no recibir el medicamento en estudio.

Duración: 24 horas

Efectos secundarios: Es posible que llegue a presentar algunos de los efectos secundarios conocidos del fármaco en ensayo, como son: náuseas, vómito, sedación, alucinaciones, posibilidad de causar adicción.

Riesgos: Relacionados con anestesia: Reacción alérgica a alguno de los medicamentos utilizados, reaccionados secundarias a alguno de los medicamentos utilizados, paro cardiorrespiratorio, arritmias cardiacas, muerte.

Beneficios: Mejor control del dolor postoperatorio, menor consumo de medicamentos AINES que por su naturaleza tienen efectos secundarios esperados por su uso, acortamiento de la estancia intrahospitalaria, recuperación postoperatoria más satisfactoria.

Costo: Al paciente no le será generado ningún costo adicional al participar voluntariamente para este estudio de investigación.

CONSENTIMIENTO

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Testigo 1 _____

Testigo 2 _____

Fecha _____