

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

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”



**“PROFILAXIS DE SHIVERING POSTOPERATORIO CON DOSIS
SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA EN PACIENTES CON
CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS DE COLUMNA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

ANESTESIOLOGÍA

TESIS PRESENTADA POR:

DRA. DIANA MARIA REALPE DULCE

ASESOR:

DR. RODRIGO EDMUNDO RUIZ VARGAS

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



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).

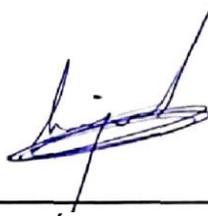
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIONES

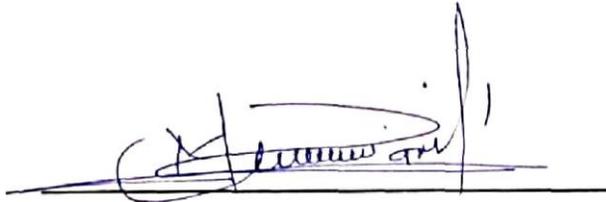
“PROFILAXIS DE SHIVERING POSTOPERATORIO CON DOSIS SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA EN PACIENTES CON CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS DE COLUMNA”



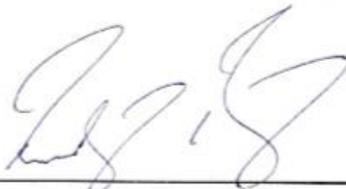
DRA. DENISSE AÑORVE BAILON
Coordinadora De Enseñanza e Investigación.



DR. MIGUÉL PINEDA SANCHEZ
Jefe del servicio de Anestesiología



DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO
Titular del curso de Anestesiología



DR. RODRIGO EDMUNDO RUIZ VARGAS
Médico Adscrito del servicio de Anestesiología
Asesor de Tesis



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



DIRECCION NORMATIVA DE SALUD.
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".
LIC. SAN. N° 05 AM 09 009 041
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

Ciudad de México, a 15 de febrero del 2021.

DRA. DIANA MARÍA REALPE DULCE
ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T E

Se le informa que en la sesión ordinaria del comité investigación y de ética en investigación, se revisó su propuesta de protocolo de investigación: **"PROFILAXIS DE SHIVERING POSTOPERATORIO CON DOSIS SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA EN PACIENTES CON CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS DE COLUMNA"**, con número de RPI **534.2020**.

Se le recuerda que es obligatorio el envío de los avances en forma trimestral hasta concluir dicha investigación.

ATENTAMENTE,

DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



AGRADECIMIENTOS

Al concluir una etapa maravillosa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento, a quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mí caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza. Gracias a Dios, mis padres, mi hermana y a mi hija Juliana. Muchas gracias a ustedes por demostrarme que «El verdadero amor no es otra cosa que el deseo inevitable de ayudar al otro para que este se supere.»

Mi agradecimiento más sincero al asesor de mi tesis, Dr. Rodrigo Ruiz, por su empeño y dedicación, gracias a cada docente quienes con su apoyo y enseñanzas constituyen la base de mi vida profesional.

ÍNDICE

Parte	Página
<u>Título</u>	1
<u>Autorizaciones</u>	2
<u>Agradecimientos</u>	4
<u>Índice</u>	5
<u>Abreviaturas, siglas y acrónimos</u>	6
<u>Índice de tablas</u>	7
<u>Índice de figuras</u>	8
<u>Antecedentes</u>	9
<u>Planteamiento del problema</u>	17
<u>Justificación</u>	18
<u>Objetivos</u>	19
<u>Hipótesis</u>	20
<u>Metodología</u>	21
<u>Consideraciones éticas</u>	32
<u>Programa de trabajo</u>	36
<u>Recursos e infraestructura</u>	37
<u>Resultados</u>	38
<u>Discusión</u>	43
<u>Conclusiones</u>	45
<u>Anexos</u>	46
<u>Referencias</u>	49

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
CAM	Concentración alveolar mínima
ECG	Electrocardiográficos
EVA	Escala visual análoga del dolor
ISSSTE	Instituto de Seguridad Social y Servicios para los Trabajadores del Estado
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema nervioso central
SpO2	Saturación de oxígeno
UCPA	Unidad de cuidados post-anestésicos

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Tabla 1	Comparación de características sociodemográficas, antropométricas y riesgo anestésico de los pacientes	38
Tabla 2	Riesgo relativo para shivering en quienes recibieron ketamina a dosis subanestésicas	40
Tabla 3	Comparación de dolor e hipotermia entre pacientes con y sin shivering que no recibieron tratamiento con ketamina al ingreso a la UCPA	42
Tabla 4	Comparación de dolor e hipotermia entre pacientes con y sin shivering que no recibieron tratamiento con ketamina a los 10 minutos posteriores al ingreso a la UCPA	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1	Comparación de la incidencia de <i>shivering</i> post-operatorio entre grupos	39
Figura 2	Comparación de la frecuencia de hipotermia entre grupos	41
Figura 3	Comparación de la frecuencia de dolor post-operatorio entre grupos	31

ANTECEDENTES

Definición

El temblor postanestésico es un movimiento involuntario que afecta a uno o varios grupos musculares. Ocurren con frecuencia después de una anestesia general o epidural, lo que constituye una complicación desagradable y fisiológicamente estresante. La incidencia de temblores postoperatorios puede ser de hasta el 68% en términos generales, 65% tras la anestesia general y del 33% tras la anestesia epidural. (1,2)

En un estudio realizado por Macario et al, se encontró que los anestesiólogos, sobre 33 problemas clínicos planteados, consideraron en octavo lugar al temblor postoperatorio en cuanto a su frecuencia, y 21° cuando se les preguntó sobre la importancia de prevenir esta complicación. Esto sugiere que la mayoría de los anestesiólogos no lo consideran como un problema médico verdadero. Sin embargo, se sabe que, en un paciente con escalofríos, el consumo de oxígeno puede aumentar en un 200 a 500%, incrementando la producción de dióxido de carbono y el tono simpático, con el consiguiente aumento de la ventilación por minuto. Además, cuando está vinculado a hipotermia puede asociarse con vasoconstricción y de este modo aumentar la resistencia vascular periférica. Así, en un paciente con un ya de por sí limitado suministro de oxígeno del miocardio como en el caso de una coronariopatía, por ejemplo, los temblores podrían comprometer aún más la función miocárdica aumentando el riesgo de isquemia postoperatoria. (3,4,5,6) Además pudieran generarse cambios electrocardiográficos (ECG) y alteraciones en la saturación de oxígeno (SpO₂). (7,8) Se asocia también con incremento del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y las concentraciones de catecolaminas, también puede aumentar la presión intraocular e intracraneal, lo que incrementa la morbilidad. (9,10,11)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de temblor postoperatorio incluyen sexo masculino y tipo de inductor; así, por ejemplo, el propofol se asocia a un mayor temblor postoperatorio que el pentotal. (1,2) El estudio realizado por Cheng demostró que el factor más determinante fue la edad, siendo más frecuente en pacientes jóvenes ya que la respuesta en ancianos a la regulación térmica está disminuida. Otros factores como la temperatura central tienen una leve influencia y fue compatible con los resultados de otros estudios que mostraron que la temperatura tiene un débil poder de predicción para el temblor. (12, 13, 14, 15, 16). Otro estudio realizado por Eberhart y Col determinó como factores de riesgo relacionados con temblores postoperatorios a la hipotermia, procedimientos quirúrgicos ortopédicos e intervenciones quirúrgicas prolongadas. (17).

Fisiopatología

El origen de los temblores postoperatorios no es claro y se han propuesto varios mecanismos. Se asocian generalmente, aunque no siempre, a la presencia de hipotermia. Los mecanismos termorreguladores pueden explicar los temblores en el paciente hipotérmico. Existe otra explicación para los temblores en el paciente normotérmico. En el período postoperatorio la actividad muscular puede incrementarse incluso con normotermia, lo que sugiere que otros mecanismos distintos a la pérdida de calor y la subsiguiente disminución de la temperatura central pueden contribuir al desarrollo de temblores. La etiología de estos temblores no vinculados a la hipotermia ha sido motivo de investigación, no estando clara aún. Se plantea que podrían estar vinculados distintos fenómenos como desinhibición de reflejos espinales, ya que el cerebro y la médula no se recuperan de manera simultánea de la anestesia general. La médula espinal recupera más rápidamente su función, y por ello se cree que se desinhiben los reflejos espinales manifestándose como actividad clónica. Se han descrito además el dolor postoperatorio, disminución de la actividad simpática, liberación de pirógenos, supresión adrenal y alcalosis respiratoria. (3,18)

La anestesia general afecta la termorregulación alterando el intervalo del umbral fisiológico crítico (modificación de 0.2 °C hasta 4 °C) de modo que la respuesta compensatoria al frío se desencadena a los 34-35 °C y la respuesta al calor a los 38°C. La mayoría de los pacientes sometidos a anestesia general desarrollan hipotermia de modo que la temperatura desciende de 1 a 3 °C, dependiendo del tipo de anestesia y su duración, de la magnitud de la exposición quirúrgica y de la temperatura ambiente (19,20). Esto se produce en forma primaria por la redistribución del calor del centro a la periferia. Todos los anestésicos, opioides y sedantes disminuyen la vasoconstricción y el control autónomo de la regulación térmica y facilitan la hipotermia (9). La hipotermia intraoperatoria se desarrolla siguiendo un patrón característico, durante la primera hora de la intervención la temperatura central disminuye de 1 a 1.5 °C. Después de esta fase inicial experimenta una reducción lenta y lineal que dura aproximadamente dos a tres horas y, por último, el paciente entra en una fase de meseta o plateau durante la cual la temperatura permanece constante (19,20).

Tanto la anestesia espinal como la general deterioran el control de la termorregulación, aumentando el umbral de la sudoración y la disminución de la vasoconstricción y del umbral de escalofríos. Durante la anestesia general, el punto en el cual el cuerpo comienza a regular activamente la temperatura se reduce alrededor de 2.5 °C debido a que se pierde calor a través de radiación y convección de la piel, así como por la herida quirúrgica, también por la evaporación relacionada con la preparación de la piel y humectación de los gases inhalados. Las bajas temperaturas ambientales y los líquidos intravenosos fríos aceleran el enfriamiento. Durante la recuperación de la anestesia general, la regulación hipotalámica incrementa la actividad metabólica lo que provoca escalofríos para elevar la producción endógena de calor. (12,21)

Efectos indeseables en muchos pacientes, como por ejemplo en el postoperatorio neuroquirúrgico y oftalmológico, pueden determinar mayor dolor del sitio quirúrgico, incrementar el requerimiento de analgésicos y estadía en sala de recuperación postanestésica (SRPA). (3). Los pacientes hipotérmicos que llegan a la Unidad de Cuidados Postanestésicos deben ser calentados precozmente para evitar estas

complicaciones inmediatas, así como las consecuencias tardías de la hipotermia. La hipotermia ligera a moderada (33-35 °C) inhibe la función plaquetaria, la actividad de los factores de la coagulación y el metabolismo de los fármacos. También exacerba el sangrado postoperatorio, prolonga el bloqueo neuromuscular y puede retrasar el despertar. Los efectos deletéreos a largo plazo incluyen una mayor incidencia de isquemia e infarto de miocardio, retraso en la cicatrización de las heridas, y aumento de la mortalidad perioperatoria. (1,22)

Existe una zona conocida como centro motor principal de los escalofríos, que se encuentra situada en el hipotálamo posterior, cerca de la pared del tercer ventrículo. Esta zona se encuentra normalmente inhibida por señales desde el centro del calor en la parte anterior del hipotálamo, pero se encuentra embebido en fibras que reciben las señales de frío desde la piel y la médula espinal (normalmente inactivas). Por lo tanto, este centro se activa cuando la temperatura corporal desciende una fracción de un grado por debajo del nivel de temperatura crítico. (9,11)

Este fenómeno se produce cuando la región preóptica del hipotálamo se enfría. Las vías eferentes del temblor se originan y descienden desde el hipotálamo posterior. El incremento del tono muscular se relaciona con los cambios de temperatura en la actividad neuronal, en la formación mesencefálica reticular, en la región pontina dorsolateral y la formación medular reticular. Ocurre aproximadamente en 40 % de los pacientes en los que no se realizan medidas para evitar la pérdida de calor intraoperatoria. Se presenta en pacientes con temperatura central menor o igual a 35.5 °C. Cuando disminuye por debajo de 34.5 °C, se desencadena una marcada respuesta simpática. (9,10,23)

Quintero y cols, publicaron que en las especies homeotérmicas se presenta un sistema termorregulador que coordina la defensa contra la temperatura ambiental, para mantener la temperatura interna en un umbral estrecho. La combinación de los agentes inductores anestésicos y la exposición al ambiente frío hacen que los pacientes presenten temblor postanestésico. (9,23)

Existen estudios que refieren que ciertos factores relacionados con la cirugía, como el estrés o el dolor que pueda ocasionar la cirugía misma, contribuyen a la génesis del temblor postanestésico. Se ha demostrado también que el dolor postoperatorio facilita el temblor no termorregulador y que la temperatura central tiene solo una ligera influencia en el desarrollo de shivering en comparación con la edad resultaría por tanto imprescindible identificar los factores de riesgo asociados a esta entidad para tomar medidas profilácticas y prevenir un resultado adverso por ejemplo si el dolor es un factor relacionado; un tratamiento de dolor postoperatorio suficiente evitaría en gran medida los temblores así mismo el simple hecho de cubrir a los pacientes con una manta reduciría el temblor postanestésico aumentaría la comodidad del paciente y disminuiría los trastornos fisiológicos asociados con esta actividad. (23, 24)

Los efectos adversos hacen que la prevención del temblor postoperatorio sea importante, especialmente en los pacientes con baja reserva cardiopulmonar. Estudios previos han demostrado la utilidad de varios fármacos que han sido investigados para la prevención o el tratamiento de temblores post-anestésicos. (25,26).

Escala utilizada en la medición del temblor postoperatorio

La evaluación del nivel de temblor postoperatorio se realiza comúnmente mediante la escala de Crossley y Majahan la cual se describe como sigue:

0 = sin temblor;

1 = sin actividad muscular visible, pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos

2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular

3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular, pero sin temblor generalizado

4 = actividad muscular violenta con todo el cuerpo

Con la escala descrita se mide el grado de temblor presentado mediante evidencia clínica y se determina la eficacia de los fármacos empleados en la prevención de temblor postoperatorio. (27)

En cuanto a los fármacos empleados en la profilaxis de los temblores se ha realizado una serie de estudios como el de Dal y Col donde se comparó bajas dosis de ketamina, meperidina y placebo para prevenir temblores, el cual concluyó que la ketamina puede ser una alternativa para profilaxis de temblores postoperatorios en pacientes que no pueden recibir meperidina. No hubo diferencia entre los grupos de Ketamina y Meperidina en la prevención de temblores. (27,28)

El conocimiento de la función de los receptores NMDA en la termorregulación ha promovido la realización de múltiples estudios en los que se evalúa la eficacia de la ketamina en el manejo de los temblores posoperatorios. (12). Por otra parte, existen pocos informes sobre la utilidad de la Ketamina para la prevención de temblores postoperatorios. Emine y cols establecieron la eficacia de dos dosis de ketamina comparándola con la meperidina para el tratamiento de temblor postoperatorio, usando en un grupo dosis de 0.5 mg/Kg de Ketamina, en otro 0.75mg/Kg y una dosis estándar de meperidina de 25mg; concluyendo que la ketamina a ambas dosis es más rápida que la meperidina (25mg) para la reducción del temblor postoperatorio sin embargo encontrándose limitado su uso debido a su perfil de efectos adversos. Consiguieron demostrar también que dosis baja de ketamina (0.5mg/kg) son eficaces en la prevención de escalofríos post-operatorios en anestesia general usándola 20 minutos antes de finalizar la cirugía. (27,29)

Heidari Tabaei y Colaboradores detectaron escalofríos postoperatorios en el 37,8%, el 31,1% y el 11,1% de los pacientes de los grupos de ketamina, dexametasona y petidina, respectivamente, demostrando que la ketamina puede utilizarse como profilaxis alternativa para prevenir los escalofríos postoperatorios en pacientes con bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, náuseas, vómitos y reacciones alérgicas a la petidina. El Dr. Arturo Romero también señaló en su estudio que solo el 12% de sus pacientes presentaron temblor postoperatorio con el uso de ketamina vs 51% con el uso de placebo. (19, 30).

Ketamina

La ketamina es un antagonista competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), juega un papel en la termorregulación en múltiples niveles del proceso. El receptor de NMDA modula las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas en el locus coeruleus. Se utiliza como un agente antishivering sobre un rango de dosis intravenosa de 0,5 - 0,75 mg / kg. (25,28).

Este fármaco es una fenciclidina, por lo cual produce disociación electrofisiológica entre los sistemas límbico y cortical. Se une a dos dianas moleculares identificadas en el encéfalo: las terminaciones dopaminérgicas en el núcleo accumbens y los receptores de N-metil de aspartato (NMDA). Estos, encuentran en las terminaciones de los axones dopaminérgicos de la corteza prefrontal y potencian la liberación de dopamina. Cuando la ketamina se une a dichos receptores, inhibe la liberación de dopamina. Es el único anestésico general que bloquea el receptor N-Metil de aspartato (NMDA). Tiene importantes propiedades, por lo que actualmente se utiliza no sólo como inductor intravenoso en la anestesia general, sino como un potente analgésico a dosis subanestésicas. Esta actividad en el sistema nervioso central (SNC) puede estar mediada por diferentes mecanismos que incluyen bloqueo de receptores N Metil D Aspartato (NMDA) e interacción con receptores opioides. (9,31,32).

Es una mezcla racémica de los isómeros R (-) -ketamina y S (+)-ketamina. Ejerce su acción a través de diversos receptores, como los RNMDA, los receptores de opioides y los receptores monoaminérgicos. A concentraciones elevadas, afecta a los receptores σ de opioides, inhibe los receptores muscarínicos y favorece la neurotransmisión gabaérgica. La acción más relevante de la ketamina corresponde a la inhibición de influjo glutaminérgico mediado por RNMDA hacia el sistema gabaérgico, que ocasiona una actividad excitadora cambiante en la corteza y el sistema límbico, que produce, en última instancia, pérdida de conocimiento. Al nivel de la médula espinal, la ketamina ejerce un potente efecto antinociceptivo en los RNMDA e inhibe la liberación de acetilcolina (33,34,35,36).

Se considera que la ketamina tiene un adecuado perfil de seguridad, tiene un papel en la termorregulación a varios niveles. Aumenta la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco debido a la estimulación simpática directa y a la inhibición de la absorción de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares, y puede disminuir la redistribución del calor del núcleo a la periferia. Puede causar efectos secundarios como la alucinación. Independientemente del perfil de efectos adversos de la ketamina, B. Shakya, y Cols. Demostraron que la ketamina profiláctica en dosis bajas es eficaz para la prevención del temblor posoperatorio sin aumentar la incidencia de reacciones adversas. (37, 38)

Se deben tomar las medidas pertinentes en el periodo perioperatorio para la prevención y manejo del temblor postanestésico. La farmacoterapia está encaminada a bloquear los receptores involucrados: los sistemas opiáceos, alfa2 – adrenérgico, anticolinérgico, serotoninérgico, receptor de N – metil D – aspartato (NMDA), en la génesis del temblor postanestésico, lo cual explica el fundamento terapéutico de los distintos fármacos utilizados en la prevención y tratamiento del temblor postquirúrgico. Fouad A Zabra demostraron la disminución del temblor postoperatorio con ketamina intramuscular. También se han realizado estudios en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial en los que se han demostrado un importante control del temblor postoperatorio con el uso de ketamina. (27,23,30,36,38)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El temblor postoperatorio es un fenómeno que se presenta comúnmente en pacientes sometidos a anestesia general, afectando la comodidad de los mismos y, en ocasiones, dando como resultado complicaciones inherentes al incremento de consumo metabólico de oxígeno, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad de la profilaxis de shivering postoperatorio con dosis subanestésicas de ketamina en pacientes con cirugías ortopédicas de columna?

JUSTIFICACIÓN

Debido a que el temblor postoperatorio representa un factor de riesgo importante para el aumento de la morbimortalidad, esto como consecuencia del incremento del consumo metabólico de oxígeno, principalmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad arterial coronaria, resulta fundamental la realización de ésta investigación.

Por tanto, con esta investigación daremos a conocer la utilidad de la ketamina para la prevención de la aparición de temblores en el posoperatorio y por lo tanto evitar sus complicaciones consecuentes. Si bien el manejo de la temperatura del paciente suele ser un tratamiento eficaz para la reversión de este signo, resulta conveniente la profilaxis por medios farmacológicos para la evitar la aparición del mismo, específicamente el efecto benéfico descrito de la ketamina. La reducción del temblor postoperatorio incrementa el confort del paciente, evita las complicaciones consecuentes, mejora la evolución en el periodo postoperatorio permitiendo un egreso en menor tiempo con mejores resultados a nivel operativo y de igual forma traduciéndose en un aumento en la calidad de atención institucional en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la utilidad de la administración de ketamina en dosis subanestésicas para disminuir la presencia de shivering en pacientes bajo anestesia general balanceada en cirugías ortopédicas de columna

Objetivos específicos

- Observar los datos sociodemográficos de los pacientes que conforman la muestra
- Analizar la población de pacientes pos operados de cirugía de columna que presentan shivering posterior a la emersión anestésica
- Determinar la relación que existe entre el shivering postoperatorio y la presencia de hipotermia
- Identificar la relación que existe entre el shivering postoperatorio y la presencia del dolor postquirúrgico.

HIPÓTESIS

Hi: El uso de ketamina a dosis subanestésicas previo a la emersión es útil para reducir el temblor posoperatorio en pacientes bajo anestesia general balanceada en cirugías ortopédicas de columna.

Ha: El uso de ketamina a dosis subanestésicas previo a la emersión no es útil para reducir el temblor posoperatorio en pacientes bajo anestesia general balanceada en cirugías ortopédicas de columna.

H0: El uso o no de ketamina a dosis subanestésicas previo a la emersión no muestra significancia para reducción de temblor posoperatorio en pacientes bajo anestesia general balanceada en cirugías ortopédicas de columna.

METODOLOGÍA

Tamaño de la muestra

Se utilizó fórmula para comparación de 2 medias:

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Za = valor Z correspondiente al riesgo deseado

Zb = valor Z correspondiente al riesgo deseado

S² = varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia

d = valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Basado en el número de individuos que conforman el universo a estudiar, considerando una heterogeneidad del 50%, ajustando el nivel de confianza al 90% y con un margen de error del 10%, la muestra representativa necesaria para este estudio es de 66 pacientes en total en dos grupos de 33 casos cada uno.

Definición de las unidades de observación

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica de columna vertebral bajo anestesia general balanceada en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE que cumplan con los criterios de inclusión para el presente estudio.

Definición del grupo de control

Se determinó un grupo placebo (Grupo B) al cual se le administrará 2 ml intravenosos de solución cloruro de sodio 0.9% 20 minutos previos al término del procedimiento quirúrgico.

Criterios de selección

- Procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general en cirugías ortopédicas de columna.
- Edad entre 18 y 70 años.

- ASA I-III.
- Pacientes sometidos a cirugía electiva.

Criterios de exclusión

- Obesidad grado 3 o mayor.
- Cualquier grado de desnutrición.
- Patologías neuromusculares (miastenia gravis, distrofias musculares congénitas, miopatías).
- Patologías que alteran el metabolismo del fármaco (enfermedad renal o hepática).
- Hipersensibilidad a ketamina.
- Antecedentes de crisis convulsivas.
- Enfermedad coronaria.
- Pacientes que se negaron a participar en el protocolo de investigación.

Criterios de eliminación

- Uso de medicamentos de emergencia durante el periodo transanestésico.
- Pacientes que requirieron apoyo mecánico ventilatorio posterior al procedimiento.
- Pacientes que rebasaron el sangrado máximo permisible.

Pacientes que producto del procedimiento quirúrgico presentaron algún estado de choque.

Definición de variables y unidades de medida

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el momento del nacimiento del individuo	Independiente	Cuantitativa Discreta	1 = Menores de 40 2 = 41-50 años 3 = 51-60 años 4 = 61-70 años.	T de Student.
Género	Característica que identifica al individuo según su sexo sea hombre o mujer.	Independiente	Cualitativo Nominal Dicotómica	1 = Masculino 2 = Femenino	Chi cuadrado

Peso	Medida de la masa de un cuerpo medida en kilogramos	Independiente	Cuantitativa Continua	1 = Menor de 50Kg 2 = Entre 51 y 70 Kg 3 = Entre 71 y 90kg 4 = Mayor a 91Kg	T de Student.
Talla	Característica de la medida en centímetros de la longitud del cuerpo humano de la cabeza a los pies en bipedestación	Independiente	Cuantitativa Continua	1 = menor de 150 cms 2 = 151cm – 160cm 3 = 161cm – 170cm 4 = mayores de 170 cm	T de Student.
IMC	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²).	Intermedia	Cuantitativa Continua	IMC (Kg/m²): 1 = Bajo peso < 18,5 2 = Normal 18,5-24,9 3 = Sobrepeso 25-29,9 4 = Obesidad > 30	T de Student.
Riesgo ASA	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	Independiente	Cualitativa Nominal	1 = ASA I: Paciente sano. 2 = ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve. 3 = ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave. 4 = ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida. 5 = ASA V: Paciente moribundo que no se espera que sobreviva en las siguientes 24 horas con o sin cirugía. 6 = ASA VI: Paciente declarado con muerte	Chi cuadrado

				cerebral cuyos órganos serán removidos para donación.	
Shivering postoperatorio	Actividad muscular espontánea, involuntaria y repetitiva que afecta a uno o varios grupos musculares posterior a la anestesia general o regional	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Grado de temblor: Escala de Crossley y Mahajan: 1 = 0 = sin temblor; 2 = 1 = sin actividad muscular visible, pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos; 3 = 2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular; 4 = 3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular, pero sin temblor generalizado; 5 = 4 = actividad muscular violenta con todo el cuerpo. Evaluación al ingreso a UCPA y a los 10 minutos posterior	Chi cuadrado
Temperatura postoperatoria	La Temperatura es una magnitud que mide el nivel térmico o el calor que un cuerpo posee. La temperatura corporal normal se encuentra entre 36 °C y 37 °C. Fiebre cuando la temperatura corporal supera los 38 °C. Si está entre los 37 °C y los 38 °C se aplica el término febrícula y, si supera los 41 °C, hiperpirexia.	Dependiente	Cuantitativa Intervalo	1 = Hipotermia menor de 35°C 2 = Eutermia 36 °C - 37 °C 3 = Febrícula 37.1-38.1°C 4 = Fiebre 38.1-39°C 5 = Hipertermia mayor de 39°C 6 = Hiperpirexia mayor de 41°C En caso de presentar T° menor de 35°C se manejará con colchón	T de Student.

	La hipertermia es debida a un mal funcionamiento de la termorregulación a nivel hipotalámico, en general no responde a los antitérmicos y puede ser muy grave. Hipotermia: descenso de la temperatura corporal por debajo de 35 °C.			térmico y soluciones intravenosas termo ajustadas	
Dolor postoperatorio	Conjunto de percepciones sensoriales, emocionales y mentales desagradables, asociadas a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales que han sido precipitadas como consecuencia del acto quirúrgico.	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Clasificación EVA: Dolor leve: (1 a 4). Dolor moderado: (5 a 7). Dolor severo: (8 a 10). En caso de dolor deberá ser estadificado a la escala de dolor de la OMS y administrar tratamiento basado en los protocolos preestablecidos, inicialmente con AINES (ketorolaco 0.5 -1mg/kg), en caso necesario considerar la administración de opioide débil (tramadol 0,5-1mg/kg).	Chi cuadrado
Obesidad grado 3 o mayor.	La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Si = 1 No = 2	T de Student.
Desnutrición	La desnutrición es un estado patológico caracterizado por la falta de aporte adecuado de energía y/o de nutrientes acordes con las necesidades biológicas del organismo, que produce un estado catabólico, sistémico	Dependiente	Cualitativa Intervalo	Desnutrición grado I , hay pérdida del 15 al 25% de peso. y Desnutrición grado II , hay pérdida del 25 al 40% de peso. Desnutrición grado III , hay	Chi cuadrado

	y potencialmente reversible			pérdida de más del 40% de peso.	
Patologías neuromusculares.	Las enfermedades neuromusculares son un conjunto de más de 150 enfermedades neurológicas, en su mayoría de naturaleza progresiva y de origen genético, y cuya principal característica es la pérdida de fuerza muscular. Son enfermedades crónicas que generan discapacidad, pérdida de autonomía personal y cargas psicosociales	Dependiente	Cualitativa Nominal	Presente = 1 No presente = 2	Chi cuadrado
Patologías que afectan el metabolismo del fármaco.	La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso de años, expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ La Insuficiencia Hepática Crónica o Cirrosis Hepática es una enfermedad asociada a Falla Hepática, se caracteriza por un proceso difuso de fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente = 1 No presente = 2	Chi cuadrado
Hipersensibilidad a la ketamina.	La hipersensibilidad a los medicamentos es una reacción adversa provocada por una respuesta inmunológica desencadenada por el consumo de un medicamento o, bien,	Dependiente	Cualitativa Nominal	Presente = 1 No presente = 2	Chi cuadrado

	por la reacción a uno de sus metabolitos				
Antecedentes de crisis convulsivas.	Las crisis convulsivas son descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos (anormalidades electroencefalográficas) y que se presentan de manera no provocada	Independiente	Cualitativa Nominal	Presentó = 1 No presentó = 2	Chi cuadrado.
Enfermedad coronaria.	La enfermedad coronaria, cardiopatía coronaria o cardiopatía isquémica es un conjunto de alteraciones cardíacas que ocurren por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo de las arterias coronarias o flujo coronario y el requerimiento de oxígeno del músculo cardíaco o miocardio.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente = 1 No presente = 2	Chi cuadrado
Pacientes que se nieguen a participar en el protocolo de investigación.	Previa valoración preanestésica y explicación de procedimiento así como riesgos y posibles complicaciones, se solicitará autorización por el paciente con firma de consentimiento informado.	Independiente	Cualitativa Nominal	No se niega = 1 Se niega = 2	Chi cuadrado

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información

Previa autorización del protocolo por el Comité de Bioética e Investigación del Hospital. Se realizó el presente estudio en pacientes derechohabientes del ISSSTE, sometidos a cirugía ortopédica de columna bajo anestesia general balanceada, en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza".

Previa valoración preanestésica y explicación de procedimiento así como riesgos y posibles complicaciones, se solicitó autorización por el paciente con firma de consentimiento informado.

Se realiza un ensayo clínico controlado, comparativo, experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y ciego.

Se realiza la asignación mediante una tabla de números aleatorios, se divide en dos grupos, cada uno compuesto de 33 pacientes, en total 66.

Grupo A: Medicación con ketamina a 0.5 mg por kg de peso

Grupo B: Placebo

Serán ingresados y se colocará acceso venoso periférico calibre #18, con solución cristaloide, para electrocardiografía en DII, pulsioximetría para saturación de O₂ y frecuencia cardiaca, presión arterial no invasiva y temperatura externa.

El grupo A se realizó ansiólisis con Midazolam 30mcg/kg, Previa preoxigenación por 5 minutos se realizó la inducción de la anestesia con Fentanilo a 3mcg/kg, Propofol 2mg/kg, Vecuronio 0.1mg/kg. Se realizó mantenimiento anestésico convencional con Sevoflurano CAM variable a requerimiento anestésico. Se estandarizó analgesia post quirúrgica con Antiinflamatorios no esteroideos. 20 minutos previo a la emersión anestésica se infundió por parte de un anestesiólogo integrante al grupo de investigación e independiente al médico tratante, ketamina a dosis de 0.5 mg por kg. Emersión anestésica por lisis. Posterior al egreso del paciente a unidad de cuidados anestésicos se realizó3 evaluación de temblor postoperatorio en forma inmediata a la llegada a recuperación, así como a los 10 minutos posteriores a la misma por parte de otro integrante del grupo de investigación sin conocimiento previo del grupo a estudiar, clasificando la presencia del evento de acuerdo con escalas descritas. En caso de presencia de temblor se aplicaron medidas de termorregulación (colchón térmico, uso de soluciones intravenosas termo ajustadas). De igual manera se determinó la temperatura y posible presencia de dolor en cuyo caso debió ser estadificado a la escala de dolor de la OMS y administrar tratamiento basado en los protocolos preestablecidos, inicialmente con AINES (ketorolako 0.5 -1mg/kg), en caso necesario considerar la administración de opioide débil (tramadol 0,5-1mg/kg). En caso de presentarse efectos

psicomiméticos secundarios al uso de ketamina se manejará con Midazolam 20mcg/kg.

El grupo B se realizó ansiólisis con Midazolam 30mcg/kg, Previa preoxigenación por 5 minutos se realizó la inducción de la anestesia con Fentanilo a 3mcg/kg y Propofol 2mg/kg, Vecuronio 0.1mg/kg. Se realizó mantenimiento anestésico convencional con Sevoflurano CAM variable a requerimiento anestésico. Se estandarizó analgesia post quirúrgica con Antiinflamatorios no esteroideos. 20 minutos previo a la emersión anestésica se infundió por parte de un anestesiólogo integrante al grupo de investigación e independiente al médico tratante dosis placebo. Emersión anestésica por lisis. Posterior al egreso del paciente a unidad de cuidados anestésicos se realizará evaluación de temblor postoperatorio en forma inmediata a la llegada a recuperación, así como a los 10 minutos posteriores a la misma por parte de otro integrante del grupo de investigación sin conocimiento previo del grupo a estudiar, clasificando la presencia del evento de acuerdo a escalas descritas. De igual manera se determinó la temperatura y posible presencia de dolor. De igual manera se determinó la temperatura y posible presencia de dolor en cuyo caso deberá ser estadificado a la escala de dolor de la OMS y administrar tratamiento basado en los protocolos preestablecidos, inicialmente con AINES (ketorolaco 0.5 - 1mg/kg), en caso necesario considerar la administración de opioide débil (tramadol 0,5-1mg/kg).

De los datos registrados se analizaron la presencia de temblor postoperatorio, así como su magnitud según escala estandarizada*. Las alteraciones en la temperatura corporal del paciente y de igual manera la presencia y valoración de dolor según percepción del paciente.

*Grado de temblor: Escala de Crossley y Mahajan:

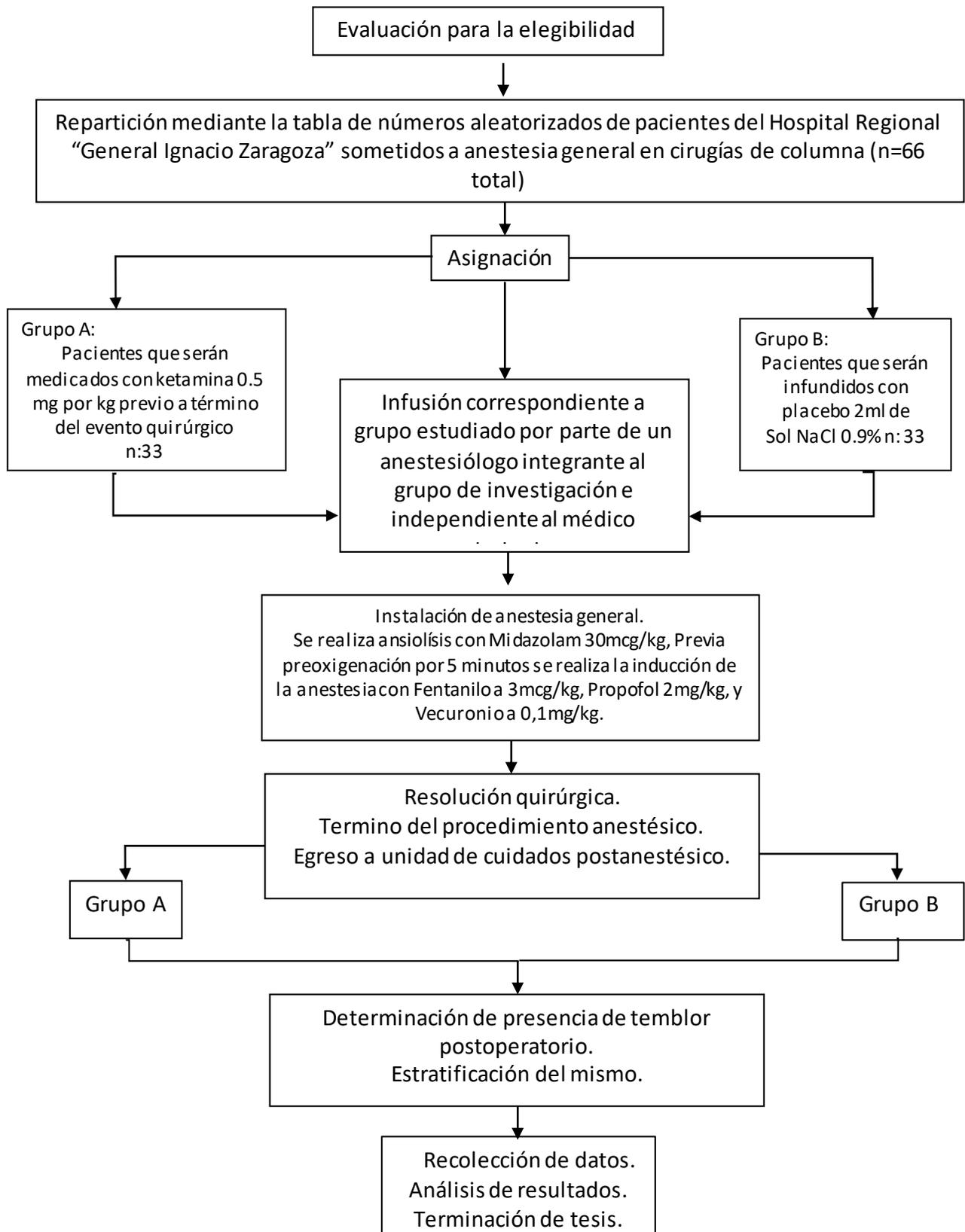
0 = sin temblor

1 = sin actividad muscular visible, pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos

2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular

3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular, pero sin temblor generalizado

5= actividad muscular violenta con todo el cuerpo.



Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

El análisis estadístico se realizará en base el programa SPSS v.25 para PC y consistió en una etapa descriptiva e inferencial.

El análisis estadístico se realizó con medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas y con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

El análisis inferencial se realizó con la prueba *t de Student* para determinar si existieron diferencias significativas entre grupos en variables cuantitativas como la edad, peso, talla e IMC; y con Chi-cuadrada o exacta de Fisher para determinar si existieron diferencias significativas en variables cualitativas entre grupos como shivering, dolor e hipotermia. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo.

Para el cálculo de OR se utilizaron tablas de 2x2 y las herramientas correspondientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se basó en los lineamientos y estándares internacionales de investigación clínica, denominados de “buenas prácticas clínicas” de acuerdo con los fármacos utilizados y la ya demostrada seguridad de la utilización de los fármacos implicados en este protocolo en humanos, así mismo está apegado al reglamento de investigación en materia de salud de la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Se cumplió con lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud de los Estados Unidos Mexicanos en relación a los aspectos éticos en seres humanos, que dispone en el Título Segundo Capítulo uno del artículo 13 que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Además del artículo 14 donde refiere que la investigación que se realizó en seres humanos debe desarrollarse conforme a las bases:

- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica
- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo
- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles
- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal
- Deberá ser realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación

- Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso.
- Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud
- Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite. ⁽¹⁸⁾

Cuenta con un consentimiento informado fundamentado en el capítulo 2, artículo 20 que refiere: “Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autorizó su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna. ⁽¹⁸⁾

Se tomó en cuenta lo especificado en el artículo 21 que menciona: para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos: ⁽¹⁸⁾

- La justificación y los objetivos de la investigación;
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- Las molestias o los riesgos esperados;
- Los beneficios que puedan observarse;
- Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;

- La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;
- El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y
- Que, si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación. ⁽¹⁸⁾

Se ha considerado en este estudio con las descripciones del título cuarto, artículo 83 respecto a la bioseguridad de las investigaciones, que mencionan que el investigador principal tendrá a su cargo:

- Determinar los riesgos reales y potenciales de las investigaciones propuestas y, en caso de que se aprueben por parte de las comisiones de la institución de salud, darlos a conocer a los investigadores asociados y al demás personal que participará en la investigación;
- Determinar el nivel apropiado de contención física, seleccionar las prácticas microbiológicas idóneas y diseñar procedimientos para atender posibles accidentes durante la investigación e instruir al personal participante sobre estos aspectos;
- Reportar a la Comisión de Bioseguridad las dificultades o fallas en la implantación de los procedimientos de seguridad, corregir errores de trabajo que pudiera ocasionar la liberación de material infeccioso y asegurar la integridad de las medidas de contención física.¹⁸

Todo esto para asegurar el adecuado cumplimiento de las buenas prácticas clínicas para estudios farmacéuticos de la comunidad europea (CPM Corning partí of safety in medical products, bríseles 1990) y a la declaración de Helsinki, de 1964, y enmendada por la 29a asamblea medica mundial, Tokio Japón en octubre de 1975; 35a asamblea medica mundial en Venecia Italia en octubre de 1983; 41a asamblea medica mundial Hong Kong septiembre 1989, 48a asamblea general de Somerset

West, Sudáfrica octubre 1996, 52a asamblea general de Edimburgo escocia octubre de 2000, y la 59a asamblea general de Seúl corea octubre de 2008, en lo referente a la investigación médica en humano.

Haciendo valer además la declaración de ginebra de la asociación médica mundial que vincula al médico con la fórmula de velar solicitada mente y ante todo por la salud del paciente y con el código internacional de ética médica el cual afirma que el médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste la atención médica.

Consideraciones de bioseguridad

La ketamina está avalada por la FDA para el uso en anestesia, para la narcosis y la sedación; en analgesia, para el dolor agudo y crónico, y en reanimación.

Se realizó la valoración preanestésica completa que permita identificar factores de riesgo que considerar para el procedimiento anestésico-quirúrgico y el presente estudio, prevaleciendo siempre los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.

La preparación de los fármacos se realizó bajo técnica aséptica así como su aplicación, con jeringas desechables, no reutilizables. Fármaco nuevo por paciente.

PROGRAMA DE TRABAJO

	Ene 2020	Feb 2020	Mar 2020	Abr 2020	May 2020	Jun 2020	Jul 2020	Ago 2020	Sep 2020	Oct 2020	Nov 2020	Dic 2020	Ene 2021	Feb 2021	Jun 2021	Jul 2021	Oct 2021
Selección de tema y pregunta de investigación																	
Búsqueda bibliográfica y diseño de protocolo																	
Aprobación por comités																	
Recolección de datos																	
Análisis estadístico																	
Revisión de protocolo																	
Resultados y Conclusiones																	
Publicación																	

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Recursos humanos

Dr. Rodrigo Edmundo Ruiz Vargas, Médico Adscrito de Anestesiología, quien en conjunto con médico residente realizó diseño de protocolo de investigación, correcciones correspondientes al mismo, supervisión de la realización de actividades de acuerdo con el cronograma de trabajo, adecuado llenado de tabla de hoja de datos, realización en conjunto con tesista del análisis estadístico y conclusiones.

Dra. Diana María Realpe Dulce, Residente Tercer año de Anestesiología, llevara a cabo en conjunto con investigador 1 protocolo de estudio, recolección bibliográfica de marco teórico, datos de pacientes seleccionados, expedientes clínicos, llenado de tabla de datos, así como formulación en conjunto de responsable de investigación de análisis estadístico y conclusiones de tema de investigación realizado.

Recursos materiales

- Lápiz, calculadora, plumas, hojas e impresiones
- Catéter venoso periférico #18, equipos de venoclisis, solución salina 0.9%
- Jeringas de 5cc con agujas #18 desechables y estériles; y guantes estériles
- Monitores con oximetría de pulso, baumanómetro, electrocardioscopio y Termómetro corporal Dragger
- Fármacos para aplicación IV: Ketamina frasco ampula 500mg/10ml

Recursos financieros

Recursos propios del instituto

RESULTADOS

Características sociodemográficas, antropométricas y riesgo anestésico de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 66 pacientes que fueron sometidos a cirugía ortopédica bajo anestesia general balanceada; de los cuales 33 recibieron dosis subanestésicas de ketamina (Grupo A) con la finalidad de evaluar su eficacia para disminuir shivering post-operatorio y 33 solo recibieron como placebo solución salina (grupo B).

La edad media en el grupo A fue 54.6 ± 10.3 años y en el grupo B fue 55.6 ± 9.3 años ($p=0.680$, t de Student). En ambos grupos el 51.5% eran femeninos y el 48.5% eran masculinos ($p=1.000$) [Tabla 1].

El peso medio en el grupo A fue 65.4 ± 9.3 Kg y en el grupo B 65.6 ± 10.2 Kg ($p=0.940$); la talla fue 160.3 ± 8.1 cm en el grupo A y 162.5 ± 9.1 cm ($p=0.288$). Mientras que el IMC medio en el grupo A fue 25.4 ± 2.0 Kg/m² y en el grupo B fue 24.6 ± 2.1 Kg/m² ($p=0.105$) [Tabla 1].

En cuanto al riesgo anestésico en ambos grupos 33.3% tenían categoría ASA II y el 66.7% categoría ASA III [Tabla 1].

Tabla 1. Comparación de características sociodemográficas, antropométricas y riesgo anestésico de los pacientes			
Característica	Grupo A (n=33)	Grupo B (n=33)	Valor de p
Edad (años)	54.6 ± 10.3	55.6 ± 9.3	0.680
Sexo, %(n)			
Masculino	48.5(32)	48.5(32)	1.000
Femenino	51.5(34)	51.5(34)	
Peso (Kg)	65.4 ± 9.3	65.6 ± 10.2	0.940

Talla (cm)	160.3 ± 8.1	162.5 ± 9.1	0.288
IMC (Kg/m ²)	25.4 ± 2.0	24.6 ± 2.1	0.105
Riesgo anestésico, %(n)			
II	33.3(11)	33.3(11)	1.000
III	66.7(22)	66.7(22)	

Efecto del tratamiento sobre la incidencia y riesgo de *shivering*

Enseguida, se comparó entre grupos la incidencia de *shivering* post-operatorio al ingreso a la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos (UCPA) y a los 10 minutos posteriores, encontrando que en el Grupo A la incidencia de *shivering* al ingreso a la UCPA fue de 6.1% y en el grupo B fue de 93.9% ($p < 0.001$, exacta de Fisher). A los 10 minutos posteriores la incidencia de *shivering* fue de 0% en el grupo A y de 69.7% en el grupo B ($p < 0.001$, exacta de Fisher) [Figura 1].

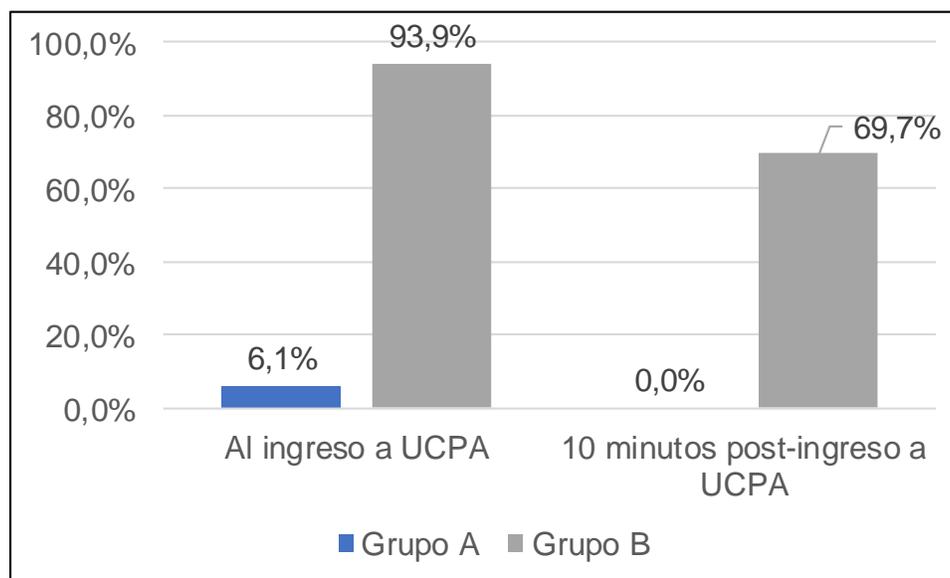


Figura 1. Comparación de la incidencia de *shivering* post-operatorio entre grupos.

Al estimar el riesgo de *shivering* al ingreso a la UCPA en los pacientes del grupo A, el riesgo relativo (RR) fue de $RR=0.004$ (IC95% 0.001- 0.031, $p < 0.001$, exacta de Fisher). Por otro lado, el riesgo de *shivering* a los 10 minutos posteriores al ingreso

a la UCPA en los pacientes del grupo A fue RR=0.03(IC95% 0.02- 0.43, p=0.010, exacta de Fisher) [Tabla 2].

Tabla 2. Riesgo relativo para shivering en quienes recibieron ketamina a dosis subanestésicas

Característica	OR	IC95%	Valor de p
Riesgo de shivering al ingreso a UCPA	0.004	0.001- 0.031	<0.001
Riesgo de shivering 10 min post-ingreso a UCPA	0.030	0.02- 0.43	0.010

Comparación de la frecuencia de hipotermia y dolor en el post-operatorio entre pacientes que recibieron y no ketamina

A continuación, para evaluar si la hipotermia y el dolor se asociaron significativa e independientemente con el desarrollo del *shivering* post-operatorio comparamos la frecuencia de hipotermia y dolor en el post-operatorio entre pacientes que recibieron y no ketamina.

Al ingreso a UCPA no encontrando casos de hipotermia en ambos grupos; pero, la frecuencia de hipotermia a los 10 minutos posteriores al ingreso a la UCPA fue de 6.1% en el grupo A y de 27.3% en el grupo B (p=0.021, Chi-cuadrada) [Figura 2]. El *Odds Ratio* (OR) para hipotermia en los pacientes que recibieron ketamina fue de OR=0.17, IC95% 0.03- 0.87 (p= 0.021).

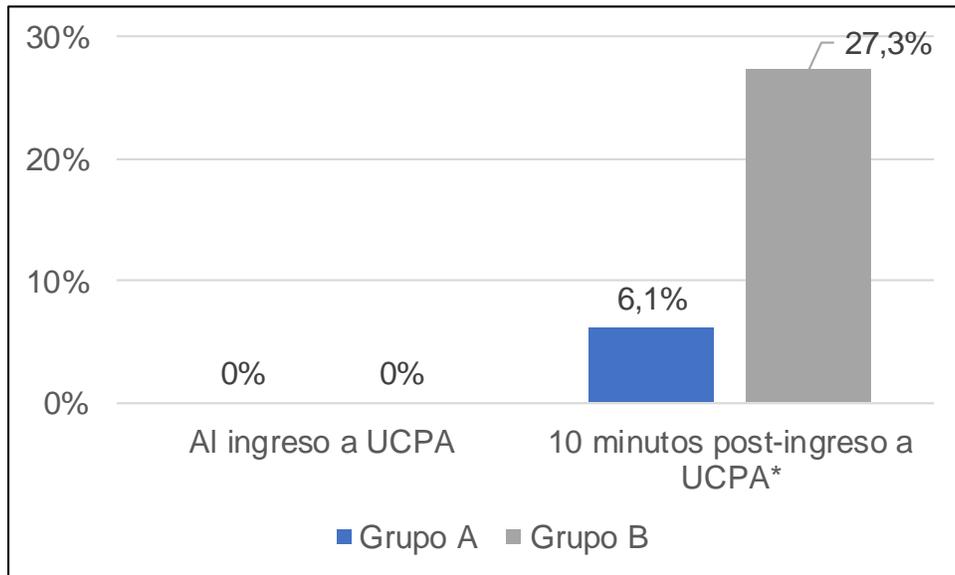


Figura 2. Comparación de la frecuencia de hipotermia entre grupos (* $p=0.021$, Chi-cuadrada).

Por otro lado, al ingreso a la UCPA la frecuencia de dolor en el grupo A fue de 24.2% y en el grupo B de 39.4% al momento de ingreso a la UCPA ($p=0.186$, Chi-cuadrada). A los 10 minutos de ingreso a la UCPA la frecuencia de dolor fue de 12.1% y en el grupo B de 27.3% [Figura 3].

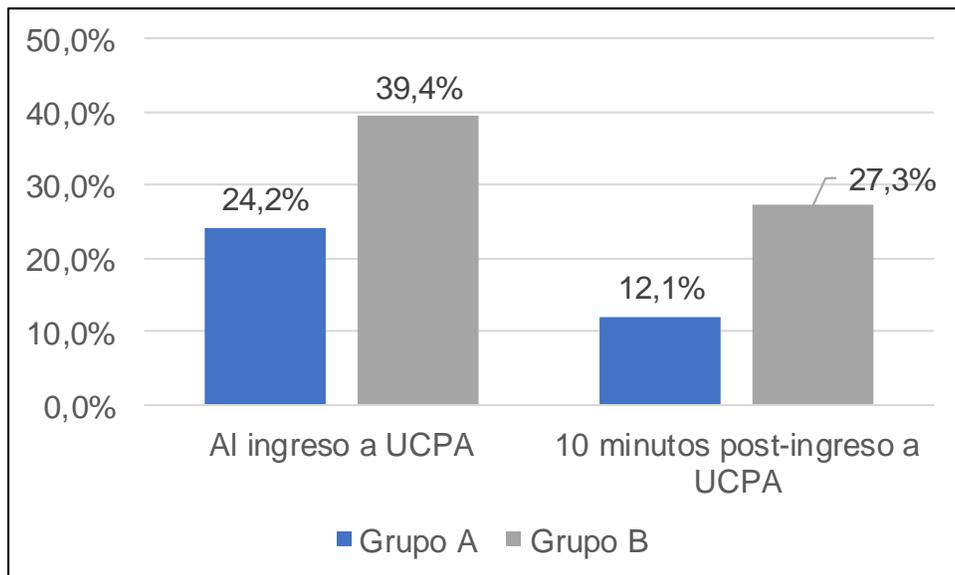


Figura 3. Comparación de la frecuencia de dolor post-operatorio entre grupos.

Asociación de *shivering* con hipotermia y con dolor post-operatorio

A continuación, para evaluar si la hipotermia y el dolor se asociaron significativamente con el desarrollo del *shivering*, comparamos la frecuencia de hipotermia y dolor entre pacientes con y sin *shivering* que no recibieron ketamina. Al ingreso a la UCPA no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de dolor ni de hipotermia entre pacientes con y sin *shivering* [Tabla 3].

Tabla 3. Comparación de dolor e hipotermia entre pacientes con y sin <i>shivering</i> que no recibieron tratamiento con ketamina al ingreso a la UCPA			
Característica	Con <i>Shivering</i> (n=31)	Sin <i>Shivering</i> (n=2)	Valor de p*
Dolor %(n)	38.7(12)	50.0(11)	0.751
Hipotermia, %(n)	0.0(0)	0.0(0)	1.000

*Exacta de Fisher

A los 10 minutos post-ingreso a la UCPA, la frecuencia de dolor en los pacientes con *shivering* fue 30.4% y en los pacientes sin *shivering* fue de 20% ($p=0.536$). Por su parte, la frecuencia de hipotermia en los pacientes con *shivering* fue de 39.1% y en los pacientes sin *shivering* de 0% ($p=0.020$). El OR para *shivering* en los pacientes con hipotermia fue $OR=13.7$ (IC95% 0.7- 263.6, $p=0.082$).

Tabla 4. Comparación de dolor e hipotermia entre pacientes con y sin <i>shivering</i> que no recibieron tratamiento con ketamina a los 10 minutos posteriores al ingreso a la UCPA			
Característica	Con <i>Shivering</i> (n=31)	Sin <i>Shivering</i> (n=2)	Valor de p*
Dolor %(n)	30.4(7)	20.0(2)	0.536
Hipotermia, %(n)	0.0(0)	0.0(0)	0.020

*Exacta de Fisher

DISCUSIÓN

El *shivering* posoperatorio es una complicación común de la anestesia que aumenta el consumo de oxígeno, el riesgo de hipoxemia, induce acidosis láctica y liberación de catecolaminas; ello puede aumentar las complicaciones postoperatorias (39). Por lo anterior, en este estudio evaluamos la utilidad de la administración de ketamina en dosis subanestésicas para disminuir la presencia de *shivering* en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas de columna bajo anestesia general balanceada, encontrando los hallazgos que a continuación se analizan.

Primero, los grupos fueron pareados por edad, sexo, peso, talla, IMC y riesgo anestésico con la finalidad de evitar la influencia de factores confusores sobre los desenlaces y garantizar que las diferencias entre grupos se atribuyen a la intervención y no a diferencias entre grupos (40,41). Dado que, factores como la edad y el IMC son factores asociados a *shivering* en pacientes sometidos a anestesia, era importante controlar estos factores confusores como lo hicimos en el presente estudio (42,43).

Segundo, la frecuencia de hipotermia fue significativamente mayor en los pacientes con *shivering* post-operatorio que sin *shivering* post-operatorio en pacientes que no recibieron ketamina. Con ello, se confirma que la hipotermia se asoció con *shivering* post-operatorio como ha sido descrito en estudios previos. Por ejemplo, Eberhart y cols. reportaron que los principales factores de riesgo para *shivering* fueron edad joven, cirugía endoprostática y la hipotermia (42). Rattanapittayaporn y Oofuvong reportaron que mayor IMC y temperatura corporal son factores protectores para *shivering* (43). De manera similar, Tsukamoto y cols. encontraron que la hipotermia es un factor de riesgo para *shivering* (44). Por tanto, nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura y con estudios sobre fisiopatología del *shivering* que han encontrado que la combinación de deterioro de la termorregulación inducido por el anestésico y la hipotermia conducen a *shivering* (45). No obstante, no encontramos asociación en nuestro estudio del dolor post-operatorio con el desarrollo de *shivering* post-operatorio como en otros estudios se ha reportado.

Tercero, al evaluar el efecto de la ketamina sobre la incidencia de *shivering*, encontramos que la incidencia de *shivering* en los que recibieron ketamina fue significativa y notablemente menor que en los que no recibieron ketamina tanto al ingreso a la UCPA como a los 10 minutos posteriores. El riesgo de *shivering* se redujo 99.6% en los pacientes que recibieron ketamina al ingreso a UCPA y en 97% a los 10 minutos post-operatorios. Por tanto, es evidente que la ketamina disminuye la incidencia del *shivering* post-operatorio. Estudios previos como el realizado por Arzu Kose y cols. han demostrado que la ketamina disminuye la intensidad de *shivering* post-operatorio en comparación con la meperidina a una dosis de 0.5- 0.85 mg/Kg, una dosis similar a la utilizada en nuestro estudio (46). De manera similar, Dal y cols. evaluaron la eficacia de ketamina a dosis de 0.5 mg/Kg para prevenir *shivering* post-operatorio encontrando que, este medicamento disminuyó la incidencia de *shivering* post-operatorio (47). De manera similar, en una revisión sistemática y meta análisis demostró que, en comparación con el placebo, el uso de ketamina reduce la incidencia de *shivering* post-anestésico OR=0.13 [IC95% 0.06-0.26], por lo que nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura y se recomienda su uso para la prevención de *shivering* post-operatorio (48).

Finalmente, al comparar la frecuencia de hipotermia entre grupos (los que recibieron ketamina o placebo) no hubo diferencias significativas al ingreso a la UCPA, pero a los 10 minutos posteriores al ingreso a la UCPA fue menor la incidencia de hipotermia en los que recibieron ketamina que placebo, lo que sugiere que la ketamina podría modificar el control de la temperatura corporal. De hecho, al ser un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) causa vasodilatación periférica que conduce a la redistribución de calor central hacia tejidos periféricos (48,49).

Aunque este estudio puede tener debilidades relacionadas con el tamaño de muestra modesto y el ser unicéntrico, provee evidencia de la eficacia de la ketamina en dosis subanestésicas para prevenir *shivering* post-operatorio.

CONCLUSIONES

En este estudio, la hipotermia se asoció significativamente con el shivering post-operatorio.

El tratamiento con ketamina a dosis de 0.5 mg/Kg disminuye en 97-99% la incidencia de *shivering* post-operatorio en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de columna. Es posible que, la ketamina hubiese contribuido a la prevención del shivering post-operatorio regulando la temperatura corporal, ya que los pacientes que recibieron este medicamento tuvieron menor frecuencia de hipotermia que los que no lo recibieron.

“PROFILAXIS DE SHIVERING POSTOPERATORIO CON DOSIS SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA EN PACIENTES CON CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS DE COLUMNA”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____

Fecha: _____ Grupo: A B Sexo: F M Riesgo ASA: I II III

Edad (Años)		1 = Menores de 40 2 = 41-50 años 3 = 51-60 años 4 = 61-70 años.
Peso (Kg)		1 = Menor de 50Kg 2 = Entre 51 y 70 Kg 3 = Entre 71 y 90kg = Mayor a 91Kg
Talla (centímetros)		1 = menor de 150 cms 2 = 151cm – 160cm 3 = 161cm – 170cm 4 = mayores de 170 cm
IMC		IMC (Kg/m ²): 1 = Bajo peso < 18,5 2 = Normal 18,5-24,9 3 = Sobrepeso 25-29,9 4 = Obesidad > 30

	T1 (*)	T2 (**)
Temblor postoperatorio (Grados) Grado de temblor: Escala de Crossley y Mahajan: 1 = 0 = sin temblor; 2 = 1 = sin actividad muscular visible, pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos; 3 = 2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular; 4 = 3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular, pero sin temblor generalizado; 5 = 4 = actividad muscular violenta con todo el cuerpo.		

(*) Tiempo al ingreso a UCPA

(**) Tiempo 10 minutos posterior al ingreso a UCPA.

	T1 (*)	T2 (**)
Temperatura (°C) 1 = Hipotermia menor de 35°C 2 = Eutermia 36 °C - 37 °C 3 = Febrícula 37.1-38.1°C 4 = Fiebre 38.1-39°C 5 = Hipertermia mayor de 39°C 6 = Hiperpirexia mayor de 41°C		

(*) Tiempo antes de inicio de la intervención quirúrgica.

(**) Tiempo al ingreso a UCPA.

	T1 (*)	T2 (**)
Dolor 1 = Si 2 = No		

(*) Tiempo al ingreso a UCPA

(**) Tiempo 10 minutos posterior al ingreso a UCPA.

Observaciones:

ANEXO Nº2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Título de protocolo: **“PROFILAXIS DE SHIVERING POSTOPERATORIO CON DOSIS SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA EN PACIENTES CON CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS DE COLUMNA”**

Investigadores: Dra. Diana María Realpe Dulce. Residente de 1er año del servicio de anestesiología. Dr. Rodrigo Edmundo Ruiz Vargas Médico adscrito al servicio de anestesiología.
Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.
Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y entender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Descripción del estudio: Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, ciego) en pacientes en quienes se administra anestesia general balanceada para cirugías ortopédicas de columna con uso de ketamina como profilaxis de temblor postoperatorio, registrando la temperatura, el nivel de dolor y el grado de temblor presentado, determinado mediante la evidencia clínica.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. La implementación de la profilaxis por medios farmacológicos para la disminución del temblor posterior al procedimiento anestésico-quirúrgico traduce en un aumento significativo en la calidad de atención postoperatoria del paciente.

OBJETIVO DEL ESTUDIO. Determinar la disminución de la aparición de temblor postoperatorio en pacientes medicados con ketamina en forma profiláctica a dosis subanestésicas y que han recibido anestesia general balanceada en cirugías ortopédicas de columna.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO Pueden presentarse reacciones de tipo anafiláctico a cualquiera de estos dos fármacos la cual se manejará según las guías de práctica clínica. De igual forma pudieran presentarse alteraciones psicomiméticas relacionadas con el uso de éste fármaco.

ACLARACIONES

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

Nombre y firma del paciente: _____ Nombre y firma del testigo: _____

Nombre y firma del anesthesiólogo: _____ Nombre y firma del testigo: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller, Ronald D. Unidad de recuperación postanestésica. Miller's Anesthesia. Octava Edición. Elsevier, España; 2016. p. 2922-2944.
2. Buggy DJ, Crossley AW: Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering, Br J Anaesth 84(5):615-628, 2000.
3. Ramos G, Grünberg G. Evaluación de la incidencia de temblores en la sala de recuperación postanestésica. [dissertation]. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela; 2016. 11p.
4. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. Anesth Analg 1999;88(5):1085-91.
5. Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C. Factors influencing arterial PO₂ during recovery from anaesthesia. Br J Anaesth 1968;40(6):398-407.
6. Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. Anesth Analg 1987;66(8):751-5.
7. Zhou, Y., Mannan, A., Han, Y., Liu, H., Guan, H., Gao, X., Dai, M. and Cao, J. (2019). Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic shivering: a systematic review and meta analysis. BMC Anesthesiology, 19(1).
8. Insler SR, Sessler DI. Perioperative thermoregulation and temperature monitoring. Anesthesiol Clin. 2006;24:823-37.
9. Cordero AX, Cordero I. Temblores posanestésicos. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2016;15(3)
10. González Cardona OE, Cordero Escobar I. Tratamiento de los temblores postoperatorio con meperidina. Ensayo clínico. Rev Cubana Anest Rean. 2003;2(3):19-26.
11. Alfonsi A, Nourredine KE, Adam F. Effect of postoperative skin-surface warming on oxygen consumption and the shivering threshold. Anaesthesia. 2003;58:1228-34.

12. Farías R, Superlano R. Ketamina vs sulfato de magnesio para la prevención de temblores postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general.[dissertation]. Caracas. Universidad Central de Venezuela. 2012. 51p.
13. Cheng, C., Matsukawa, T., Sessler, D. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesth.* 1995; 82:1160-1168.
14. Crossley, AWA., Mahajan, RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia* 1994; 49:205-207.
15. Holdcroft, A., Hall GM. Heat loss during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50:157-164.
16. De Witte, J., Sessler, DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesth.* 2002; 96:467-484.
17. Eberhart, LH., Doderlein, F., Eisenhardt, G. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anest Analg* 2005;101:1849-1857.
18. Sessler DI, Israel D, Pozos RS, Pozos M, Rubinstein EH. Spontaneous postanesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering. *Anesthesiology* 1988;68(6):843-50.
19. Romero A. Eficacia de la ketamina para la disminución de la incidencia del temblor posoperatorio vs placebo. [dissertation]. Caracas, Venezuela. Universidad Veracruzana. 2014. 14p.
20. Bultrago Julio César, Grisales Samuel, Reyes Gustavo, Restrepo Olga Marina. Factores de riesgo para hipotermia transoperatoria, *Revista colombiana de anestesiología* 1996; 24: 257-263.
21. Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Anestesia Clínica*. España. Editorial interamericana Mc Graw Hill. Novena Edición. 1999. Cap 64, p. 2869-3200.
22. Bock M, Müller J, Bach A, et al: Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy, *Br J Anaesth* 80(2):159-163, 1998.
23. Quintero M, Ortega J, Rionda E, Jiménez A, Berrocal M, Luna P. Temblor postanestésico: Prevención y manejo. *An Med (Mex)* 2008;53(4):195-201.
24. Gallegos C, Jarrín M. Hipotermia asociada a temblor en pacientes postquirúrgicos en el área de recuperación del Hospital Pablo Arturo Suarez Octubre a diciembre 2018. [dissertation]. Quito, Ecuador. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2019. 99p

25. Hasannasab B, Banihashem N, Khoshbakht A. Prophylactic Effects of Doxapram, Ketamine and Meperidine in Postoperative Shivering. *Anesth Pain Med.* 2016 February; 6(1): e27515.
26. Sessler DI. Temperature regulation and monitoring. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia.* 7 ed. Philadelphia: PA: Churchill Livingstone; 2005. pp. 1533–52.
27. Alcántara Trujillo MJ. Eficacia de la ketamina para la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general. [dissertation]. Trujillo, Perú. Universidad Nacional de Trujillo. 2017. 22p.
28. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth.* 2005;95(2):189–92.
29. Emine, D, Ekinsi, MD, Saricaoglu, F. The efficacy of Ketamine for the Treatment of Postoperative Shivering. *Anesth Analog* 2008; 106:120 – 2.
30. Heidari Tabaei Zavareh SM, Morovati L, Mehrabi Koushki A. A comparative study on the prophylactic effects of ketamine, dexamethasone, and pethidine in preventing postoperative shivering. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 2): S175-S181.
31. Zahra FA, Abudallah HM, Shabana RI, Abdulmageed WM, Abdulrazik SI, Nassar AM. Intramuscular ketamine for prevention of postanesthesia shivering in children. *Saudi Med J.* 2008;29(9):1255-9.
32. Piper SN, Beschmann RB, Mengistu A, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Postoperative analgosedation with S(+)- ketamine decreases the incidences of postanesthetic shivering and nausea and vomiting after cardiac surgery. *Med Sci Monit.* 2008;14(12):PI59-65.
33. Miller, Ronald D. Anestesia intravenosa. *Miller's Anesthesia.* Octava Edición. Elsevier, España; 2016. p. 821-863.
34. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses, *Anesthesiology* 56:119-136, 1982.
35. Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, et al: The dose-dependent effect of S(+)-ketamine on cardiac output in healthy volunteers and complex regional pain syndrome type 1 chronic pain patients, *Anesth Analg* 115:536-546, 2012.

36. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, et al: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain, *Eur J Pain* 15:258-267, 2011.
37. Wason R, Jain N, Gupta P, Gogia AR. Randomized double-blind comparison of prophylactic ketamine, clonidine and tramadol for the control of shivering under neuraxial anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2012; 56:370-5.
38. Shakya-B, et al. prophylactic low dose Ketamine and Ondansetron for prevention of shivering during Spinal Anaesthesia. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26(4): 465-469.
39. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):73-81.
40. Simon LJ, Chinchilli VM. A matched crossover design for clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(5):638-646.
41. Greevy R, Lu B, Silber JH, Rosenbaum P. Optimal multivariate matching before randomization. *Biostatistics*. 2004;5(2):263-75.
42. Eberhart LH, Döderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, Wulf H, Morin AM. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1849-57.
43. Rattanapittayaporn L, Oofuvong M. Risk Factors of Postoperative Shivering at Post Anesthesia Care Unit in Normothermic Patients Underwent General Anesthesia. *J Health Sci Med Res*. 2021; doi: 10.31584/jhsmr.2021816.
44. Tsukamoto M, Hitosugi T, Esaki K, Yokohama T. Risk Factors for Postoperative Shivering After Oral and Maxillofacial Surgery. *Anesth Facial Pain*. 2016; 74(12): P2359-2362.
45. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):73-81.
46. Kose EA, Dal D, Akinci SB, Saricaoglu F, Aypar U. The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesth Analg*. 2008;106(1):120-2.
47. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth*. 2005; 95(2):189-92.
48. Zhou Y, Mannan A, Han Y, Liu H, Guan HL, Gao X, Dai MS, Cao JL. Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic

shivering: a systematic review and meta analysis. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19(1):245.

49. Son SC, Yoon SH. Effects of propofol and ketamine on body temperature during induction of general anesthesia in children. *Europ J Anaesthesiol.* 2004; 21: 151.