



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

HOSPITAL CIVIL "DR MIGUEL SILVA"

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN

TESIS

"KETAMINA INTRAVENOSA A DOSIS SUBANESTÉSICAS COMO ADYUVANTE ANALGÉSICO A LOS OPIOIDES INTRATECALES PARA CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA"

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE: ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE BUCIO VALDOVINOS

ASESORES DE TESIS:

DR. GUILLERMO MUÑOZ GUTIERREZ.

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.

MORELIA MICHOACÁN, a 15 de Agosto del 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRAN URIBE
DIRECTOR DEL HOSPITAL "DR MIGUEL SILVA"

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA
ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS

DR. ARNULFO DURÁN MELGOZA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD

DR. GUILLERMO MUÑOZ GUTIERREZ
ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA GUADALUPE BUCIO VALDOVINOS
SUSTENTANTE

CONTENIDO:

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
MARCO TEÓRICO.....	11
TIPOS DE DOLOR.....	11
MANEJO MÉDICO DEL DOLOR.....	12
OPIOIDES.....	14
EFECTOS COLATERALES DE LOS OPIOIDES.....	14
MORFINA.....	19
FENTANIL.....	20
TRAMADOL.....	20
OPIOIDES NEUROAXIALES.....	20
OPIOIDES INTRATECALES.....	21
ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO.....	21
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	24
INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE COX-2.....	24
ADYUVANTES ANALGÉSICOS.....	25
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO.....	25
KETAMINA	26
KETAMINA PERIOPERATORIA PARA EL CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO.....	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	32
JUSTIFICACIÓN.....	33
OBJETIVOS.....	34
HIPÓTESIS.....	35
METODOLOGÍA.....	36
MANIOBRAS DE RESCATE.....	37
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	38
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	40
VARIABLES DE ESTUDIO.....	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
RESULTADOS.....	43
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES.....	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56
ANEXOS.....	62

RESUMEN:

El tratamiento del dolor postoperatorio es parte fundamental e integral del manejo anestésico, ya que éste conlleva a resultados adversos y su manejo a veces se ve limitado por la presencia de efectos colaterales de los fármacos utilizados, para ello existen nuevas técnicas para el manejo del dolor como son la analgesia multimodal, que incluye la analgesia preventiva que evita se desencadene el fenómeno de Wind-Up o sensibilización central. Existen además fármacos que actúan como antagonistas de los receptores NMDA, como la ketamina a dosis subanestésicas que ha sido ampliamente estudiada aunque con resultados contradictorios en los que asociada a opioides puede disminuir el dolor y la dosis de opioides y la necesidad de dosis mayores de AINES. El objetivo de este trabajo fue valorar el efecto analgésico de la ketamina como parte de manejo de la analgesia multimodal y analgesia preventiva, en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo. MÉTODOS: Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, en un total de 90 pacientes, divididos en 2 grupos: grupo control=45 pacientes y grupo ketamina=45 pacientes.

RESULTADOS: Los valores de EVA fueron significativamente menores en el grupo que recibió Ketamina a la hora 1, 4, 6, 8, 18, 21 y 24 horas ($p=0.001$, $p=0.001$, 0.000 , 0.010 , 0.028 , 0.017 y 0.002 respectivamente). La cantidad de AINE utilizado fue significativamente menor en el grupo de Ketamina, siendo de 148 ± 13.56 mgs en el grupo control versus 105 ± 9.97 mgs en el grupo Ketamina, una $p=0.013$, así como se pudo observar un retardo en el requerimiento de la primera dosis de ketorolaco 15.2 ± 1.3 horas versus 18.8 ± 1.12 horas en el grupo Ketamina con una $p=0.042$. La agitación psicomotriz fue el evento adverso más frecuente la agitación psicomotriz.

CONCLUSIONES: el uso de Ketamina intravenosa a dosis subanestésicas puede ser de alta utilidad y una alternativa válida para lograr una analgesia postoperatoria, disminuyendo el consumo de opioides, AINE y por lo tanto la presencia de eventos adversos de los mismos.

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es uno de los resultados adversos del paciente quirúrgico que causa estrés, prolonga la estancia en la unidad de cuidados ambulatorios, incrementa la incidencia de admisiones después de la cirugía (1,2) y su tratamiento se ve a menudo limitado por efectos adversos como dolor, náuseas y vómito; un factor posible es el uso de opiáceos (3). Para ello, existen nuevas técnicas para el manejo del dolor postoperatorio como es la analgesia multimodal que consiste en utilizar medicamentos y técnicas con diferentes sitios de acción pero que en conjunto producen un resultado más efectivo y está actualmente recomendada para control efectivo del dolor postoperatorio. La cual se logra mediante la combinación de diferentes analgésicos que actúan por diferentes mecanismos resultando en un sinergismo, dosis totales menores de analgésicos y menos efectos colaterales (7). Está demostrado que los receptores N-metil-D- Aspartato (NMDA) están involucrados en la fisiopatología del dolor neuropático y de otros tipos de dolor crónico. En estados patológicos el receptor NMDA es activado inapropiadamente acarreado un estado ampliado de excitabilidad de las vías del dolor conocido como fenómeno de “Wind- Up”(10, 11,12,13).

El tratamiento adyuvante con un fármaco economizador de opiáceos de bajo costo como la ketamina puede ser útil para proporcionar mejor analgesia con menos efectos adversos (3). La ketamina es un derivado de la fenciclidina, desarrollado el 1960 como anestésico general, también se utiliza como adyuvante de los opiáceos en el tratamiento del dolor con cáncer, dolor neuropático y en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo, la cual puede administrarse antes o después de la incisión quirúrgica o en el periodo postoperatorio y se administra generalmente como adyuvante al opiáceo sistémico. Anteriormente sólo estaba disponible como mezcla racémica de dos enantiómeros, ketamina S(+) y R(-). El isómero S(+) ha demostrado se aproximadamente dos veces más potente que la mezcla racémica; recientemente se ha aprobado su uso clínico en países como Alemania y Finlandia, pero éste se limita debido a sus efectos adversos psicomiméticos

como alucinaciones y pesadillas. Otros efectos adversos frecuentes son mareo, visión borrosa, nistagmus, diplopía, sialorrea, náuseas y vómito (3).

Tradicionalmente, los opiáceos se utilizan como parte de la anestesia general y para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo. Investigaciones recientes indican que producen no sólo analgesia sino también hiperalgesia (4). En consecuencia, los opiáceos perioperatorios pueden aumentar el dolor postoperatorio y la necesidad de opiáceos (5).

La sensibilización central incluye una alteración del procesamiento de los impulsos táctiles inocuos aferentes, por lo que la activación de estas fibras produce sensación de dolor. Los mecanismos neurofisiológicos y bioquímicos de estas alteraciones incluyen una disminución en el impulso inhibitorio o un aumento de la eficacia sináptica o excitabilidad de membrana, mediados por el fenómeno de sensibilización llamado “Wind-up” y por activación de los receptores del ácido N-Metil-D- Aspartato (receptores NMDA) y neuroquinina, lo que aumenta la respuesta de las neuronas del asta dorsal ante estímulos de las fibras C, de intensidad constante y repetitiva con mayor magnitud y duración (6). Una revisión de Cochrane encontró que en estudios se ha observado que el bloqueo de los receptores NMDA previene el desarrollo de hipersensibilidad al dolor y tolerancia a los opiáceos (3).

Dosis únicas de analgésicos opioides con antiinflamatorios no esteroideos están disponibles para controlar efectivamente el dolor moderado o severo, sin embargo están asociados con efectos adversos tales como náusea, vómito, sedación y hemorragias (2). Para la cirugía mayor se indican las técnicas como epidural e intratecal, bloqueos regionales continuos y analgesia controlada por el paciente (7).

Existe una manera más de abordar el dolor antes de que se desencadena la cascada del dolor, a esto se le conoce como analgesia preventiva en la cual los estímulos nocivos intra y postoperatorios pueden causar sensibilización central, pero las intervenciones analgésicas administradas antes de este estímulo pueden atenuar o bloquear dicha sensibilización y por lo tanto disminuir el dolor agudo. El concepto de analgesia

preventiva fue dado por Crile y después Wall quienes sugieren que la administración de opioides o anestésicos locales antes de la cirugía podrían disminuir el daño inducido a las fibras C y por lo tanto la intensidad del dolor. Una revisión sistemática reciente de la literatura que examinó el papel de la analgesia preventiva demostró que no hay ningún beneficio general de este concepto. Sin embargo después de la introducción de este término el concepto ha evolucionado dado que la intervención analgésica durante o después de la cirugía también puede disminuir la sensibilización central y por lo tanto disminuir la intensidad del dolor (8,9).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La palabra Anestesia deriva del vocablo griego “aisthesis”, definiéndose como la privación total o parcial de la sensibilidad producida por causas patológicas o provocadas con finalidad médica. El dolor y la enfermedad acompañan al hombre a lo largo de toda su historia. Desde las épocas más remotas hay pruebas de los padecimientos de nuestros antepasados como fósiles que tenían las patologías dolorosas más diversas. Desde muy antiguo los médicos y los cirujanos intentaron lograr la insensibilidad de una parte del cuerpo humano. Las drogas de acción general eran muy peligrosas y a veces provocaban accidentes mortales, de ahí que se procurara aliviar selectivamente la parte afectada valiéndose de múltiples remedios.

A principios del siglo XIX, se descubre la morfina. Gay Lussac recibió la aparición de la morfina con entusiasmo, alborozado, considerándola como “el medicamento más notable descubierto por el hombre”. En 1853, Alexander Wood, médico de Edimburgo, cuya esposa padecía un cáncer incurable, inventó la aguja hipodérmica precisamente para inyectarle la morfina. Pero quien verdaderamente popularizó este método fue el médico francés Charles Gabriel Pravaz, diseñó una jeringa precursora de las actuales. El inglés Williams Fergusson la simplificó. Este invento hizo la incorporación al organismo de dos sustancias singularmente importantes en el campo de la anestesia y la analgesia: la morfina y la cocaína.

Como anestésico, la morfina no tuvo éxito, sin embargo se aplicó rápidamente contra dolores de todo tipo; muy pronto incluso, se escapó de las manos de los médicos y se usó con otros fines. En 1856, abrió sus puertas en USA. Desde ese momento desplazó definitivamente al opio en, mundo occidental. De momento era el analgésico sublime. En la Guerra Civil americana (1861-65) y en la Guerra Franco- Prusiana (1870) fue empleada masivamente junto con el éter; pero a la vez apareció la “ Army Disease”, es decir drogodependencia. Para entonces muchos médicos y sus esposas eran morfinómanos, por lo que la medicina se encontró con el problema de desintoxicarles.

En 1885, el americano Leonard Corning inventó la anestesia espinal inyectando cocaína en la médula espinal lumbar. Robinson perfeccionó el método extrayendo la misma cantidad de líquido, y luego la rellenaba de cocaína. En Europa fueron los pioneros en anestesia local Anton Wofler, discípulo de Billroth y Paul Reclus, en Francia, que como siempre se han disputado el honor de haber sido los primeros en la técnica. Aún hay quien la llama “método de Shleich” a la anestesia regional en honor al médico alemán que la popularizó.

En 1904, Alfred Einhorn descubrió el primer anestésico local sintético: la novocaína y en 1905, el doctor Einrich Braun mejoró los resultados y la duración de la cocaína añadiéndole adrenalina.

Desde entonces se han descubierto gran número de sustancias, derivadas de la cocaína en su mayor parte, que han hecho de la anestesia regional un método seguro y eficaz para evitar el dolor en las intervenciones quirúrgicas desarrollando nuevas expectativas en la especialidad, como las unidades de tratamiento del dolor, que están teniendo un crecimiento geométrico.

MARCO TEÓRICO

Un aspecto a considerar, es el miedo que muchos médicos tienen a administrar opioides fuertes por el potencial de causar dependencia, tolerancia y depresión respiratoria lo que se conoce como "opiofobia", debido también a la falta de conocimiento para considerar tratamientos alternativos disponibles para pacientes con dolor severo (2).

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido; El dolor es entonces un mecanismo de alerta que indica al individuo la posibilidad de daño inminente o manifiesto, de mal funcionamiento del propio organismo. Las vías involucradas en la transmisión de los impulsos dolorosos comienzan en receptores especiales denominados nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres que se encuentran en diferentes tejidos corporales como son piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascia, cápsulas de tejido conectivo, periostio, hoz cerebral; los demás tejidos apenas cuentan con terminaciones nociceptivas. Estos receptores a su vez transmiten la información a través de fibras nerviosas que son clasificadas dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C. Se ha calculado que hay cerca de 200 fibras tipo C por cm². Las fibras A se subdividen a su vez en los tipos alfa, beta, gamma y delta. De todos estos tipos, solo los tipos Ad y C conducen los impulsos nociceptivos. Para poder transmitir la información nociceptiva los nociceptores poseen un alto umbral de estímulo y la capacidad para codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos. En la primera sinapsis del asta posterior y a todo lo largo del eje neural existe una alta modulación de la transmisión de los impulsos aferentes (10).

TIPOS DE DOLOR: el dolor puede ser categorizado como nociceptivo o neuropático:

- El dolor nociceptivo es transmitido por las fibras sensoriales amielínicas tipo C y las fibras mielínicas tipo A a través del asta dorsal y vías espinotalámicas, en la médula espinal hacia el tálamo, área periacueductal y otros centros en el cerebro. Este tipo de dolor a su vez se divide en somático y visceral. El dolor

somático puede ser superficial producido en la piel, tejido celular subcutáneo y membranas mucosas; o profundo que compromete músculos, tendones, articulaciones o huesos. Usualmente agudo, punzante, bien localizado cuando es superficial o sordo cuando es profundo. El dolor visceral es causado por un proceso de enfermedad o función anormal de cualquier órgano interno o su envoltura ya sea pleura, pericardio o peritoneo, y puede estar asociado frecuentemente a náusea, vómito, mareo y cambios en frecuencia cardíaca o presión arterial. (2, 14).

- El dolor neuropático es causado por daño o alteración en el sistema nervioso central o periférico. El número anormal y posición en los canales de sodio en las neuronas alteradas son los responsables de un umbral de respuesta disminuida con disparo de potenciales de acción incluso en ausencia de estímulos. Y éste es descrito usualmente como ardor, hormigueo o entumecimiento y puede estar asociado con alodinia e hiperalgesia. (10).

El dolor irruptivo se refiere a un aumento de episodios de dolor sobre un fondo de dolor bien controlado. Puede ser un aumento de lo habitual justo antes de la próxima dosis de analgésico habitual. Y el dolor incidente es una forma de dolor irruptivo pero relacionado al movimiento. (10)

El receptor para el N- Metil-D- Aspartato (NMDA) se encuentra involucrado en la fisiopatología del dolor neuropático y otros estados de dolor crónico (2). En estados patológicos, el receptor NMDA es activado inapropiadamente acarreado un estado de hiperexcitabilidad en las vías del dolor conocido como fenómeno de “Wind-Up” (12).

MANEJO MÉDICO DEL DOLOR: el dolor postoperatorio puede ser abordado por varias vías, dentro de las cuales se encuentra la analgesia multimodal, que consiste en un abordaje racional y teóricamente se logra al combinar opioides con el bloqueo regional lo cual atenúa las señales liberadas por el dolor en el sistema nervioso central; y los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), los cuales actúan manteniendo en la periferia la inhibición de señales de inicio de dolor causando un efecto sinérgico entre opioides y AINES;

y son varios los estudios realizados que recomiendan ampliamente la analgesia multimodal en cirugía ambulatoria como en procedimientos mayores. (1). El daño tanto intra como postoperatorio puede causar sensibilización central, pero las intervenciones analgésicas realizadas antes del estímulo dañino pueden atenuar o bloquear dicha sensibilización y por lo tanto disminuir el dolor (8). Se ha propuesto que los fármacos analgésicos pueden prevenir la sensibilización central cuando se administran antes del estímulo nociceptivo (15). El concepto de analgesia preventiva fue inicialmente introducido por Crile y después Wall sugirió que la administración de opioides o anestésicos locales antes de la cirugía podría disminuir el daño activado por las fibras amielínicas tipo C asociadas con la incisión y por lo tanto la intensidad del dolor postoperatorio (16). La primera definición de analgesia preventiva no incluye la necesidad de comparar las intervenciones preoperatorias con las postoperatorias. La creencia previa de que la incisión quirúrgica desencadenaba sensibilización central se ha ampliado para incluir los efectos sensibilizantes nocivos preoperatorios y dolor, así como otros estímulos intra y postoperatorios nocivos, lo que sugiere que el término de analgesia preventiva quedaba restringido (8,16,17). Así, en ausencia de intervención postincisional, el hallazgo de que el dolor o el consumo de analgésico disminuyen, es evidencia de un efecto analgésico preventivo (8). Los antagonistas NMDA parecen ser unos fármacos potencialmente útiles debido a sus efectos en disminuir la hipersensibilidad central y el fenómeno de “Wind-Up” en humanos. En una revisión sistemática de MEDLINE y EMBASE de 1966 al 2003 se realizó una investigación exhaustiva sobre analgesia preventiva y el uso de antagonistas NMDA la cual mostró que la ketamina y el dextrometorfán produjeron una analgesia preventiva significativamente benéfica en el 58% y 65% de los estudios respectivamente. Esto además tiene la ventaja de que en todos los resultados positivos en la analgesia preventiva, ocurrió un beneficio analgésico directo en el postoperatorio inmediato. Es de interés de que una proporción grande (56%) de los estudios en los que no se encontró efecto analgésico preventivo, el efecto colateral del fármaco en estudio también estuvo ausente. Esto sugiere fuertemente que la sensibilización central no fue afectada

mediante estas intervenciones tanto inmediatamente como a largo plazo (8). Otro estudio se centró en investigar el tiempo en que se administra la analgesia como el potencial de mayor importancia en el tratamiento del dolor postoperatorio, en éste se administró ketamina preoperatoria en bolo, ketamina transoperatoria en infusión y ketamina al cierre de la herida quirúrgica, se administró morfina en PCA para control de dolor postoperatorio, los resultados mostraron que la dosis única de ketamina provee menos analgesia comparada con la infusión y la administración postoperatoria (15).

OPIOIDES: son los analgésicos más efectivos especialmente para dolor postoperatorio moderado a severo, pero es bien conocido que tienden a ser menos eficaces cuando el dolor es de inicio brusco, ya que éste sobrepasa la capacidad de unirse suficientemente rápido a los receptores (18). Sus efectos son mediados por receptores en el SNC que atenúan las señales liberadas por el dolor. La potencia se correlaciona por la afinidad a sus respectivos receptores, sin embargo, los efectos adversos los cuales incluyen náusea/vómito, sedación íleo, constipación, retención urinaria y depresión respiratoria deben ser considerados cuando se usan grandes dosis de éstos fármacos (1). Hay evidencia que respalda el uso de opioides en dolor neuropático, pero aunque el dolor neuropático responde a dosis estándares de éstos, se logra menos analgesia que cuando es dolor nociceptivo (18). Los efectos logrados con los opioides dependen del sitio de unión a sus receptores. Otra característica de los opioides es el hecho de que la eficacia puede ser aumentada mediante el uso de adyuvantes como los antagonistas NMDA, bloqueadores de los canales de calcio, alfa 2 adrenérgicos como la clonidina, o dosis bajas de antagonistas de opioides. Los antagonistas NMDA pueden disminuir el dolor directamente con menos respuesta o tolerancia a los opioides; la ketamina por ejemplo bloquea los canales iónicos del asta dorsal para liberar glutamato y exhibir un sinergismo con los opioides. (18).

EFFECTOS COLATERALES DE LOS OPIOIDES: Los principales efectos adversos son comunes a todos los opioides y la mayoría son dosis

dependiente. Los principales son náusea y vómito, prurito, retención urinaria, sedación, constipación, depresión respiratoria, hiperalgesia y tolerancia. Las técnicas parenterales se asocian con mayor incidencia de náusea y vómito, y estas son el efecto más frecuente de la analgesia opioide, que alcanza entre un 40 y un 80% según el riesgo de cada paciente. En tanto que la analgesia neuroaxial produce más incidencia de retención urinaria y de prurito comparada con las técnicas parenterales. La sedación y la depresión respiratoria, definida esta última como la necesidad de revertir al paciente con naloxona, son más frecuentes con analgesia intravenosa que con la técnica epidural (7).

Son varios los receptores implicados: el receptor Mu2 está asociado con la sedación y la depresión respiratoria, el receptor Kappa con la disforia, despersonalización y las alucinaciones. Además los metabolitos tóxicos pueden acarrear efectos colaterales, la hipoproteinemia puede aumentar la disponibilidad de la forma libre del fármaco, así como la falla renal puede disminuir el aclaramiento y la disfunción hepática puede alterar el metabolismo. Afortunadamente, desarrollan tolerancia a la mayoría de los efectos colaterales dentro de los primeros 3 a 7 días, lo cual es más rápido a que desarrollen tolerancia a un régimen de dosificación particular para proporcionar alivio del dolor; así, el uso intermitente de opiodes es evitado, ya que esto previene el desarrollo de tolerancia a los efectos colaterales. Éstos efectos que pueden ser mitigados mediante tolerancia son: sedación, náusea, vómito, alteración cognitiva, prurito, disforia, alucinaciones y depresión respiratoria; y desafortunadamente no se desarrolla tolerancia para constipación y mioclonias (18).

- Náusea y vómito: Los opiodes sensibilizan el sistema vestibular al movimiento, es debida a una estimulación directa de la zona quimiorreceptora de gatillo, aumenta el tono gástrico antral y disminuye la motilidad gastrointestinal, puede ser impredecible, especialmente en el paciente ambulatorio; Como se señaló anteriormente, la tolerancia se desarrolla, pero la persistencia de los síntomas puede disminuir la complianza de los opiodes (18).

Otros factores de riesgo para que se presenten son: el sexo femenino, la duración de la cirugía, el no fumar y el antecedente de cinetosis. El tramadol y la morfina se asocian con más náusea y vómito que otros opioides. Por la vía intratecal, también son más prevalentes con el uso de morfina que con fentanilo. Se puede presentar como un efecto sistémico o como resultado de la migración cefálica, por el líquido cefalorraquídeo, de los opioides e interacción con los receptores en el área postrema (7). El tratamiento es a base de metoclopramida, cisaprida, ondansetrón, dexametazona, haloperidol, proclorperacina, dimenhidrato, escopolamina transdérmica; y cuando estos agentes son inefectivos, entonces se debe de cambiar la ruta de administración de los opioides o la rotación de los mismos está indicada (18).

- Constipación: mediante estimulación de receptores Mu en el sistema nervioso entérico, lo cual influye en la motilidad intestinal, secreción, absorción y flujo sanguíneo, pueden también alterar el flujo sanguíneo hacia el intestino por medio del sistema nervioso autónomo. Así mismo, es vista la tendencia disminuida con el uso de fentanil transdérmico versus oral o parenteral y raramente se desarrolla ésta, la cual es exacerbada por la diabetes mellitus, hipercalcemia, hipercalemia, uremia, hipotiroidismo, deshidratación, edad avanzada, pobre ingesta de líquidos y fibra, obstrucción mecánica, alteraciones neurológicas, alteración en el sistema nervioso autónomo y el ondansetrón. Una de las estrategias adicionales incluyen el uso de un tercio de la dosis de antagonistas opioides como naloxona, naltrexona, nalmefeno, los cuales activan tanto central como en la periferia a los receptores Mu, delta y kappa, pero con la desventaja de provocar abstinencia y antagonismo de la analgesia (18).

- Sedación: se presentan en un 20 al 60% en pacientes que reciben terapia continua con opioides, pero usualmente desarrollan tolerancia. Agentes como cafeína, metilfenidato, modafilina y sibutramina pueden ser útiles (18).

- Mioclonías: son contracciones sincrónicas y asincrónicas, esta condición es rara e impredecible y está limitada a los pacientes que reciben altas dosis de opioides orales e intratecal y es debida a los metabolitos neurotóxicos de la morfina (morfina 3- glucorónido) y puede alterar el control inhibitorio

GABAérgico sobre las aferencias de umbral bajo que cubren las neuronas nociceptivas de la médula espinal (18).

- Prurito: es un común y penoso efecto colateral, es a menudo localizado en cara cuello y parte superior de tórax, su incidencia varía de 30% a 100%, se incrementa con el uso neuroaxial y en parturientas, y es un efecto dosis dependiente. Su mecanismo de producción exacto es poco claro, y se ha postulado la existencia de un centro del prurito en el sistema nervioso central, activación de células de las astas dorsales de la médula espinal, y antagonismo de neurotransmisores inhibitorios. Puede ser importante la modulación de la vía serotoninérgica. Se tiene claro que la producción del prurito no es por liberación de histamina, por lo cual, el uso de antihistamínicos no estaría indicado, aunque es común su uso, obteniendo beneficio más probablemente de su efecto sedante. Se ha propuesto como tratamiento ondansetrón 4 a 8 mg IV, nalbufina 4 mg IV, propofol 10 mg IV en bolo. La naloxona, en dosis de 40 mcg, revierte este efecto, sin antagonizar el efecto analgésico (7,18).

- Retención urinaria: Su incidencia con morfina es hasta del 35%, y es más frecuente con la técnica neuroaxial que con la parenteral. No se relaciona con la dosis. Más común con morfina que con fentanilo. Su mecanismo está relacionado con la interacción con receptores opioides en la médula espinal sacra, promoviendo la inhibición del sistema nervioso parasimpático sacro; esto causa relajación del músculo detrusor y un incremento en la capacidad vesical. El tratamiento se realiza con colocación de sonda vesical evacuante. También hay reversión de este efecto con naloxona, naltrexona y nalbufina (18).

- Sedación y depresión respiratoria: La sedación ocurre entre el 0.4 a 2% de los pacientes, dependiendo de la vía de administración, la dosis, la edad y la función renal. Antes de que haya depresión respiratoria (bradipnea) los pacientes primero presentan sedación; por lo tanto el monitoreo sistemático de este efecto adverso es clave en la seguridad de los pacientes. El riesgo de efectos secundarios mayores, específicamente depresión respiratoria y su consecuente lesión hipóxica, puede ocurrir en pacientes en los que se administra una sobredosis (7). En la analgesia con opioide intratecal se estima

que la incidencia es de 0.07% a 0.49%, y ocurre por lo general con dosis de morfina superiores a 300 mcg (20). Los opioides lipofílicos producen depresión respiratoria en las primeras dos horas, en tanto que la morfina la puede presentar, más comúnmente, de manera tardía (6-12 horas). Se presenta como producto de la diseminación rostral del opioide en el líquido cefalorraquídeo. Son factores de riesgo: la administración de grandes dosis, la falta de titulación del opioide, el uso concomitante de opioides adicionales y sedantes, edad mayor de 65 años y falla renal. Se debe prevenir estableciendo un protocolo de monitoreo y entrenando al personal en su identificación. La sedación profunda es el principal indicativo de que el paciente desarrollará depresión respiratoria. El tratamiento se realiza con oxígeno nasal, y titulación de naloxona a 2 mcg/Kg cada tres minutos hasta mejorar el estado de alerta y el patrón ventilatorio. Se puede, posteriormente, dejar una infusión de naloxona de 2 a 5 mcg/ Kg/hora, de acuerdo a las dosis y tipo de opioides recibidos previamente, o a la función renal del paciente, ya que la vida media de la naloxona es inferior a la de la mayoría de los opioides (7).

- Toxicidad a órganos: se ha visto en terapias a largo plazo (18).

- Hipogonadismo: el uso continuo de opioides causa atrofia de órganos sexuales y supresión sérica de testosterona, aunque estos niveles se regularizan al mes después de la supresión. Varios estudios reportan la presencia de impotencia, amenorrea e inhibición de la libido posterior a la administración de opioides intratecales. La hipótesis sugiere que es por hiperprolactinemia enlazados a los receptores de opioides en el hipotálamo inhibiendo la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina, a su vez inhibiendo la hormona luteinizante y folículo estimulante liberadas por la pituitaria disminuyendo la liberación gonadal de estradiol, progesterona y testosterona (18,19).

- Hiperalgnesia postoperatoria inducida por opioides: fenómeno paradójico reconocido aun en tiempos tan cortos como en el postoperatorio inmediato. Por lo tanto, el uso de opioides se relaciona no solo con la pérdida de eficacia luego de administraciones sucesivas (tolerancia), sino también con la activación de

mecanismos que incrementan la sensibilidad al dolor (hiperalgesia). Los mecanismos que se han propuesto para este problema incluyen la producción de aminoácidos excitatorios que activan el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (7,21). Se han descrito algunos factores que pueden inducir la hiperalgesia por opioides, tales como dosis elevadas y cambios abruptos en la concentración. En el manejo de este fenómeno se ha propuesto la infusión de ketamina por 48 horas, que ha mostrado beneficio terapéutico, especialmente luego de la administración de grandes dosis de remifentanilo (22).

MORFINA: Es un agonista opioide potente, altamente efectivo en el control del dolor postoperatorio. La morfina sigue siendo un estándar en analgesia postoperatoria, con amplias descripciones en la literatura sobre su uso, efectividad, metabolismo, efectos adversos, etc. (23). Luego de una dosis IV, su acción inicia a los seis minutos con efecto pico a los diez a veinte minutos. Sus principales metabolitos están provistos de efectos tanto analgésicos como de sedación para el caso de la morfina 6-glucurónido (M6G), y efecto excitatorio y de neurotoxicidad para el caso de la morfina 3 glucurónido (M3G) (24). Un 10% de la morfina es eliminada inalterada por la vía renal. La vida media plasmática es de dos horas, pero su efecto terapéutico permanece de tres a cuatro horas en el paciente (7). Los factores farmacocinéticos tales como los efectos de la morfina-6-glucurónido (M-6-G) un metabolito activo pobremente excretado en pacientes con falla renal se conoce que modifica la duración de acción de la morfina por lo cual se debe aumentar el intervalo de las dosis. El M-6-G no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica en pacientes sanos, sin embargo en pacientes que reciben hemodiálisis éstas concentraciones aumentan dramáticamente en el líquido cefaloraquídeo. Los factores farmacodinámicos son considerados la mayor causa de variabilidad en el efecto de la morfina, provee efectividad para el alivio del dolor, y es usualmente bien tolerada y fácil de administrar, relativamente barata. Las numerosas dudas sobre su uso como sedación excesiva, depresión respiratoria y adicción no se han demostrado. (25)

FENTANIL: Es un opioide sintético, 100 veces más potente que la morfina y con mayor afinidad que ésta última por el receptor Mu. Tiene un rápido inicio de acción y su efecto pico ocurre a los cinco minutos. Por esta razón es un opioide útil en dolor severo en recuperación postanestésica ya que la titulación puede ser más frecuente y de esta forma lograr controlar el dolor postoperatorio en un periodo de tiempo más corto. Una vez controlado el dolor severo, el mantenimiento de la analgesia estándar con fentanilo, ya sea con regímenes por horario o con PCA (7).

TRAMADOL: Es un fármaco con diversos mecanismos de acción, con menor afinidad por los receptores opioides Mu, delta y kappa, y de amplio uso en dolor postoperatorio (26). Es aproximadamente diez veces menos potente que la morfina, y el efecto inhibitor de la recaptación de monoaminas limita la posibilidad de titularlo libremente en pacientes con requerimiento de opioide elevado. No obstante, en dolor postoperatorio leve a moderado es una excelente opción y tiene un mejor perfil de seguridad. En pacientes con antecedente de epilepsia, o con reducción del umbral convulsivo, el tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones, especialmente si se combina con fármacos inhibidores de la recaptación de catecolaminas. (7).

OPIOIDES NEUROAXIALES: La administración es relativamente nueva con relación a la administración antigua de forma sistémica, éstos actúa sobre receptores localizados en la lámina II de Rexed (sustancia gelatinosa), por su efecto selectivo no producen bloqueo simpático (hipotensión) ni ocurre bloqueo motor (7). Con el objetivo de producir efecto espinal selectivo para mejorar la eficacia analgésica y reducir la necesidad de rescate inmediato, permite el uso de menores dosis, prolongada duración de acción y menores efectos secundarios sistémico. Un hecho importante que explica la acción espinal de la morfina administrada en el neuroeje es la potencia farmacológica, la cual aumenta considerablemente con respecto a la sistémica; así se puede lograr analgesia de 18 a 24 horas de duración con dosis desde 50 microgramos (administración intratecal) (19) o con dosis de 2 a 4 mg administrados en el espacio epidural, tabla 1.

OPIOIDES INTRATECALES: Todos los opioides administrados al líquido cefalorraquídeo tienen acción espinal. La duración de la analgesia intratecal con fentanilo es de dos a tres horas. La morfina tiene una duración media de 24 horas, su efecto es espinal al inicio de la administración, y un porcentaje del fármaco que queda sin aclararse en el LCR tiene migración rostral y produce analgesia supraespinal. La morfina es el opioide intratecal mejor conocido. Las dosis varían desde 50 hasta 500 microgramos intratecales, dependiendo de factores como la edad, el tipo de cirugía y la posibilidad de monitorizar al paciente en el postoperatorio. Las dosis por encima de 300 mcg aumentan el riesgo de depresión respiratoria. La investigación clínica se ha centrado, en los últimos años, en establecer la dosis adecuada de morfina intratecal para procedimientos específicos, la morfina intratecal no se recomienda para el paciente ambulatorio (7).

Fármaco	Epidural (bolos)	Epidural (infusión)	Intratecal	Comentario
Morfina	1-4 mg	20-50 mcg/ml	100-300 mcg	Opioide de mayor uso
Hidromorfona	0.5-1 mg	10-20 mcg/ml	100-200 mcg	Menor prurito
Fentanilo	50-100 mcg	2-5 mcg/ml	12.5-25 mcg	Pobre acción espinal por vía epidural

ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO: Los opioides son los fármacos más efectivos para el control del dolor postoperatorio por vía sistémica (27), concepto válido cuando no se puede aplicar o está contraindicada una técnica de bloqueo neural. Sin una analgesia anticipada la mayoría de los pacientes tendrán dolor severo al despertar y su control será más difícil, como también habrá efectos adversos más frecuentes al requerirse titulaciones rápidas de analgésicos, especialmente de opioides (7). Existe un consenso sobre la necesidad de opioides en toda cirugía con dolor incisional moderado a severo, por ello se han denominado al resto de analgésicos como adyuvantes, es decir que apoyan o aumentan el efecto de los opioides para el

tratamiento del dolor incisional pero no reemplazan dicho efecto (22,28). Para la cirugía mayor se indican técnicas mejor desarrolladas para el control del dolor, como son epidural o intratecal, los bloqueos regionales continuos y el uso de la analgesia controlada por el paciente (PCA). Con lo anterior se logra una mayor efectividad de la analgesia y se reducen las complicaciones derivadas tanto del dolor severo, como de los efectos adversos de los fármacos analgésicos. El uso de estas técnicas no excluye el concepto de analgesia multimodal y deben continuarse prescribiendo los adyuvantes, que reducen el consumo de opioides y, por lo tanto, los efectos adversos (7).

- Analgesia intravenosa: debemos familiarizaros con su uso para usarlos de manera sinérgica siempre que se pueda con los adyuvantes, monitorizando tanto la analgesia como de los efectos adversos, y partiendo de un dolor bien controlado, donde se hace una titulación inicial adecuada, para posteriormente solo mantener los niveles analgésicos. (7).

- Analgesia Controlada por el Paciente (PCA) intravenosa: La evidencia apoya el uso de la PCA con opioides como técnica de analgesia postoperatoria en cirugía mayor, por ser más efectiva que los regímenes por horario. Los pacientes tienen un control más efectivo del dolor, informan una significativa reducción en la escala visual análoga de dolor (EVA) y mayor satisfacción. El principio general sobre el cual se basa el uso de la PCA es la administración de cantidades suficientes de analgésico, a demanda, por parte de cada paciente para mantenerse confortable. Se indica en cualquier cirugía mayor donde se espere dolor severo en paciente hospitalizado, y donde esté contraindicada una técnica epidural o regional. Es una herramienta útil para la optimización de la analgesia teniendo en cuenta que los requerimientos de opioide son variables, y se evita el retraso indebido en la administración de los mismos. Factores como la edad, el tipo de cirugía, las enfermedades coexistentes, las condiciones sociales y afectivas, modifican la respuesta de cada persona frente a estímulos dolorosos. Esta variabilidad determina que esquemas rígidos de dosis aplicadas por horario, o infusiones fijas de analgésicos, no cumplan con los requerimientos en algunos pacientes, y que estos mismos esquemas causen

efectos adversos por sobre-dosificación en algunos de ellos. Para la programación de la PCA se mantienen los esquemas de sólo a demanda, ya que se ha encontrado que el uso rutinario de infusiones continuas de opioides no ofrece ventajas importantes en la analgesia e incrementa el riesgo de depresión respiratoria. Es de máxima importancia para lograr un buen resultado con la PCA que previo a su instalación en recuperación postanestésica, el paciente ya tenga un buen control del dolor y niveles estables de opioide en plasma, ya que el objetivo de esta técnica es que con pocos bolos el paciente compense las reducciones en la concentración mínima efectiva de opioides. Requiere la completa colaboración del paciente (29).

La adición de un adyuvante al opioide en la PCA ha sido estudiada con varios medicamentos, principalmente la ketamina, la naloxona, el droperidol, la lidocaína y la clonidina. La adición de ketamina a la PCA ha tenido resultados controversiales (30), ya que existen estudios en donde no se encontraron beneficios con la adición de este medicamento en un modelo de dolor postoperatorio de laparotomía (29). Estos resultados son similares a los descritos recientemente en un modelo de cirugía ortopédica con más de 300 pacientes, donde no hallaron reducción de efectos adversos al agregar ketamina en la PCA (31), posiblemente por existir un consumo de opioides intermedio. No obstante, la adición de ketamina a la morfina en pacientes con aparente requerimiento incrementado de opioide, por ejemplo en posoperatorio de toracotomías, ha mostrado mejorar la eficacia analgésica y reducir los efectos adversos (32). Existe evidencia a favor de la seguridad de morfina-ketamina en la PCA; una serie de 1026 pacientes no mostró casos de depresión respiratoria o sedación importante, y los efectos psicomiméticos de esta combinación fueron bien tolerados (33).

Opioides intravenosos comunes en analgesia postoperatoria

tipo	Dosis	Intervalo	Comentario
Morfina	0.05-0.1 mg/Kg	4-6 horas	Común y económica, amplia experiencia e investigación clínica.
Hidromorfona	10-20 microg/Kg	4-6 horas	Útil en falla renal.
Fentanilo	0.5-1 microg/Kg	1-2 horas	Rápido inicio, vida media corta.
Meperidina	0.5-1 mg/Kg	4-6 horas	Útil en manejo adicional de escalofríos, acumulación tóxica con excitabilidad del SNC.
Tramadol	1-2 mg/Kg	6 horas	Menos efectos adversos, efecto techo. Precaución en epilepsia.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: proveen un valuable manejo en el control del dolor postoperatorio debido a su acción antiinflamatoria y ahorradora sobre opioides, logran su efecto mediante la supresión de la hiperalgesia por la reducción en la concentración de prostaglandinas tanto central como periférica y a través de otros varios mecanismos centrales como periféricos (1). VÍAS DE LA CICLOXIGENASA: representa una de las mayores rutas del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico; los AINES inhiben la cicloxigenasa, un grupo que comprende 2 enzimas: COX-1 y COX-2, éstas son muy similares en su estructura pero tienen una diferencia crucial en la secuencia de ácido amino en su sitio activo. Los COX-1 están involucrados en la homeostasis y los COX-2 en las vías del dolor y la inflamación. Las prostaglandinas producidas a través del metabolismo del ácido araquidónico mediante el COX-1 son esenciales para mantener la integridad de la mucosa gástrica, una agregación plaquetaria normal y función renal normal (1).

INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE COX-2: La inhibición del COX-1 mediante los AINES resulta en una disminución de la función citoprotectora de la prostaglandina en la mucosa gástrica ocasionando en algunas ocasiones erosión o úlcera. En contraste, los inhibidores de la COX-2, producen analgesia con pocos efectos adversos, particularmente erosiones gástricas, úlceras y sangrado y carece de efectos sobre la agregación plaquetaria, sin embargo algunos estudios han demostrado que retarda la cicatrización de la úlcera gástrica (1). Para pacientes con alto riesgo de gastropatía (ancianos), los

inhibidores específicos de COX-2 proveen una alternativa útil, sin embargo su perfil de seguridad en pacientes postoperados requieren más estudios (34).

El tiempo en la administración de los AINES, se ha estudiado ampliamente investigando el concepto de analgesia preventiva, este concepto sugiere que el uso de analgésico antes de la cirugía puede atenuar el efecto neural central como “barrera de daño” inducida por la aferencia primaria de las fibras C como resultado de la incisión quirúrgica y con consecuentes eventos nocivos postoperatorios. Esta minimización de la sensibilización central está hipotetizada para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y/o disminuir el consumo de analgésicos; ésta ha sido efectiva en animales y voluntarios sanos, pero controversial en pacientes quirúrgicos (1).

ADYUVANTES ANALGÉSICOS: Son un grupo de fármacos que fueron originalmente desarrollados con una indicación primaria que no fuera dolor. El propósito del uso de estos adyuvantes es el éxito en el alivio del dolor, dado que los adyuvantes causan sus propios efectos colaterales, deben ser mejor utilizados cuando no se logra controlar el dolor satisfactoriamente en el paciente con medicación primaria para el dolor (ej. Opioides, AINES) (35).

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE N- METIL-D ASPARTATO (NMDA): El trauma quirúrgico y el daño al nervio activan al receptor NMDA el cual facilita la producción de óxido nítrico resultando en una estimulación del asta dorsal. Esta neuroplasticidad, llamada también sensibilización central, fenómeno de Wind-Up y memoria al dolor (36), puede causar incremento en el dolor postoperatorio (15). El receptor NMDA es un receptor ácido amino excitatorio que está implicado en estado de dolor prolongado en modelos de animales. (8). Los antagonistas NMDA pueden disminuir el dolor, consumo de opioides, o ambos mediante la reducción de la hipersensibilización central (15), así como se ha visto que disminuye la tolerancia a opioides demostrado en estudios en animales y humanos (22 con ketamina y 11 con dextrometorfán) en los cuales se observó una reducción en la tolerancia aguda a los opioides (8).

Junto con la metadona, los otros bloqueadores del receptor NMDA, los cuales merecen especial atención, como dextrometorfán y ketamina han demostrado ser eficaces en la disminución del dolor agudo postoperatorio, consumo de analgésicos o ambos cuando se adiciona a técnicas convencionales como opioides y AINES. (2).

KETAMINA: es un derivado de la fenciclidina que se desarrolló en la década de 1960 como anestésico general; En la década de 1980, se descubrió que la ketamina tiene propiedades antagonistas de los receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y actúa bloqueando los receptores glutamatérgicos en el sistema nervioso central. Existe una asociación entre la actividad nociceptiva que involucra al receptor NMDA y a la hiperalgesia/alodinia y la reducción de la sensibilidad a los opiáceos. El receptor NMDA cumple un papel en el desarrollo de la tolerancia a los opiáceos (37), se ha reportado que la activación de los receptores μ por los opioides conlleva a un incremento en el glutamato con eficacia en la sinapsis a nivel de los receptores NMDA. Los opioides cuando son usados en grandes dosis y por periodos prolongados inducen tolerancia, la cual puede incrementar la intensidad del dolor. La ketamina, mediante el bloqueo de estos receptores puede prevenir el desarrollo de tolerancia demostrado en animales pero controversial en humanos (36).

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA usado como agente anestésico, su uso en la anestesia presenta efectos indeseables psicómiméticos como delirio, sueños alterados y alucinaciones(2,8), por lo que se debe tener un monitoreo adecuado para evitar estos efectos, los cuales se pueden controlar con benzodiazepinas (17), pero se han reportado estudios que proveen evidencia convincente de que dosis subanestésicas tiene propiedades analgésicas (36) y mejoran el dolor crónico (37). La ketamina racémica es una mezcla de dos estereoisómeros:R(-) y S(+.); produce anestesia disociativa y además tiene efectos analgésicos, debido a que incrementa la actividad del sistema nervioso simpático se le considera útil en pacientes de bajo riesgo que requieren alto grado de actividad simpática para mantener la actividad cardiovascular. Además de que bloquea los canales de sodio como mecanismo

de acción (40). Es usualmente metabolizada en el hígado y su mayor metabolito es la norketamina que tiene de 1/3 -1/5 potencia como anestésico pero se ha demostrado que tiene propiedades analgésicas. Recientemente, se presentó la S-ketamina que produce una hipnosis más prolongada que el R (-) isómero y causa un mayor aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, una menor actividad motora y un menor tiempo de recuperación, aunque con analgesia equipotente. Se piensa que la S(+) ketamina tiene un perfil de efectos adversos más seguro(39).

La administración de pequeñas dosis ya sea oral o parenteral ha demostrado que reduce la neuralgia postherpética, dolor de origen central, del sistema límbico y dolor oncológico. (37,38). La ketamina para el dolor postoperatorio puede administrarse antes o después de la incisión, o en el período postoperatorio, y se administra generalmente como adyuvante al opiáceo sistémico (3). Estudios demuestran que la analgesia producida por la ketamina sola no equivale a la producida por analgésicos opioides (9,16).

En una revisión sistemática de estudios clínicos doble ciego con ketamina adicionada a analgesia opioide, 37 estudios con 2385 pacientes fueron incluidos divididos en 5 subgrupos los cuales revieron ketamina IV como dosis única en 11 estudios, infusión continua en 11, PCA en 6, ketamina epidural con opioide en 8 y en niños en 4; los resultados obtenidos fueron los siguientes: comparado a morfina sola, una PCA IV con ketamina y morfina no presentó analgesia; la infusión IV con ketamina disminuyó los requerimientos de opioides epidurales e IV en 6 de 11 estudios; un bolo único de ketamina disminuyó los requerimientos de opioides en 7 de 11 estudios; 5 de 8 estudios con ketamina epidural mostraron efectos benéficos; y los efectos colaterales no fueron incrementados con dosis pequeñas de ketamina, por lo que se concluyó que pequeñas dosis de ketamina son seguras y de utilidad como adyuvantes a la práctica estándar de analgesia con opioide (36).

KETAMINA PERIOPERATORIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO: Bell RF et al (2008) realizaron una revisión publicada en Cochrane donde se encontraron un total de 37 ensayos clínicos, controlados,

aleatorios y doble ciego (2137 pacientes) en los cuales se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, sometidos a un procedimiento quirúrgico, incluyendo la ketamina como coadyuvante, administrada por vía sistémica o espinal, en cualquier dosis durante el periodo perioperatorio. 26 ensayos tuvieron control con placebo, 11 incluyeron ketamina más un régimen básico con morfina se comparó con morfina únicamente. Del total de pacientes a 1210 se les administró ketamina. La vía más frecuente fue la intravenosa, en bolo o infusión o ambas. Un total de 32 ensayos utilizaron ketamina racémica, 4 ketamina S(+) y un utilizó ketamina R(-). Los estudios fueron:

- Estudios con administración de un bolo de ketamina IV al cierre de la herida quirúrgica en comparación con placebo: fueron un total de 5 ensayos con con siete brazos de tratamiento. La dosis varió de 0.05mg/kg a 1 mg/kg. El N tratados con ketamina fue de 212; los resultados mostraron en tres de siete brazos que las necesidades de morfina postoperatoria se redujeron por la ketamina posterior a la incisión. En un ensayo, el consumo de morfina se redujo en el 50% (40). En otro ensayo con tres brazos de tratamiento, las dosis de ketamina de 75mcg/kg y 100mcg/kg IV, administradas junto con 50mcg/kg de morfina IV, redujeron las necesidades de morfina postoperatoria en aproximadamente el 40%; una dosis de ketamina de 50mcg/kg IV no tuvo menos efecto sobre el consumo de morfina y las puntuaciones de dolor. Las puntuaciones de dolor medidas con EVA se redujeron en cuatro de cada siete brazos de tratamiento de manera postoperatoria durante y hasta 45 minutos en tres brazos de tratamiento y hasta seis horas en un brazo de tratamiento y en tres brazos de tratamiento no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de dolor medidas con EVA.

- Estudios con administración de un bolo de ketamina IV o IM previo a la incisión en comparación con placebo: Como resultado se encontró que la necesidad de analgesia postoperatoria se redujo con el bolo de ketamina antes de la incisión en 8 de 13 estudios, en uno, el consumo de morfina postoperatoria se redujo por encima del 50% (41); en dos el consumo de morfina postoperatoria se redujo en un 40% (39), en otro, el número de

pacientes que necesitaron morfina se redujo de 9/25 a 3/25 (42), en otros dos brazos de tratamiento el número de dosis de rescate de diclofenaco IM se redujo de 4 a 2 y de 3 a 1.5, respectivamente. En cinco brazos de tratamiento no hubo diferencia significativa en las necesidades de analgesia postoperatoria entre los grupos de ketamina y de placebo. Las puntuaciones de dolor medidas con EVA se redujeron hasta las 24 horas postoperatorias en siete de los trece brazos de tratamiento.

- Estudios con administración de infusión perioperatoria/bolos IV repetidos de ketamina en comparación con placebo: siendo un total de 11 ensayos con trece brazos de tratamiento. Se utilizó un N tratado con ketamina=290, de lo cual resultó de que el tratamiento con ketamina redujo las necesidades de analgésicos postoperatorios en nueve de cada trece brazos de tratamiento. En uno, el consumo de morfina se redujo en aproximadamente el 30% (43), en otro ensayo, con dos brazos de tratamiento de ketamina la combinación de morfina epidural intraoperatoria y ketamina IV produjo una reducción de 100% de las necesidades de morfina postoperatoria, mientras la ketamina IV produjo aproximadamente una reducción del 14% (44). En un brazo de tratamiento, el consumo de morfina por PCA se redujo en aproximadamente el 30% desde 0 a 24 horas, aunque las necesidades acumuladas de morfina a 48 horas en el grupo placebo fueron casi el doble de los grupos de ketamina. Las puntuaciones de dolor se redujeron en siete de cada 13 brazos de tratamiento: a 1 hora de dos brazos, hasta 6 horas en dos brazos y hasta 48 horas después de la intervención en otros dos brazos (44). En un brazo de tratamiento, las puntuaciones de EVA en reposo y en movimiento se redujeron (45). En un brazo de tratamiento se redujo el EVA al dolor en reposo de 0 a 6 horas al igual que durante la tos (45). No hubo diferencias significativas detectadas en las puntuaciones de dolor en seis de trece brazos de tratamiento.

- Estudios con administración de un bolo epidural de ketamina antes de la incisión: siete ensayos con siete brazos de tratamiento. El N a tratar de ketamina fue de 119, en los que el consumo de analgésico de rescate se redujo en sólo dos de cada siete brazos de tratamiento, en un brazo de tratamiento el

consumo de bupivacaína y fentanilo se redujo aproximadamente en el 50% de 4 a 24 horas del postoperatorio. Las puntuaciones de dolor con EVA se redujeron en tres de cada siete brazos de tratamiento. Un ensayo no proporcionó datos sobre el dolor (47).

- Estudios con administración de un bolo epidural de ketamina después de la incisión: en total 3 ensayos con tres brazos de tratamiento. El N a tratar con ketamina fue de 61. El consumo de analgésicos se redujo en dos de cada tres brazos de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de dolor en dos brazos de tratamiento, el ensayo de Subramaniam (2001) no proporcionó datos sobre la puntuación de dolor (48).

- Estudios con administración de una infusión epidural continua perioperatoria de ketamina en comparación con placebo: un ensayo con 2 brazos de tratamiento (49), con un N a tratar de ketamina de 40, donde no hubo diferencias significativas en el consumo de analgésicos postoperatorios o en las puntuaciones de dolor.

- Estudios con ketamina intraoperatoria IV versus placebo combinada con ketamina PCA/morfina postoperatoria versus morfina PCA: en total dos ensayos con dos brazos de tratamiento (50,51); con un N a tratar de 37, en un brazo de tratamiento se redujo el consumo acumulado de morfina y las puntuaciones de dolor en reposo (50). No hubo diferencias significativas en el consumo de morfina o en las puntuaciones de dolor en el otro brazo de tratamiento.

- Estudios con ketamina IV PCA postoperatoria/morfina, en comparación con morfina IV PCA: un total de cuatro ensayos con cuatro brazos de tratamiento, con ketamina racémica con dosis que variaron de 0.75mg/ml a 2 mg/ml y la dosis de morfina fue de 1mg/ml en 3 ensayos y 0.4mg/ml en uno. El N a tratar con ketamina fue de 110. El consumo de morfina se redujo en dos de cada cuatro brazos. En un ensayo el consumo promedio de morfina se redujo en el 50%, de 51.1mg a 25.82mg. las puntuaciones de dolor se redujeron en tres de cada cuatro brazos de tratamiento (3).

- Estudios con ketamina AEC + morfina (y otros fármacos) en comparación con morfina AEC (y otros fármacos): dos ensayos con dos brazos de

tratamiento, en cirugía mayor torácica o abdominal con ketamina racémica con tratamiento multimodal con bupivacaína y epinefrina; en donde el N a tratar con ketamina fue de 75. El consumo de analgésicos se redujo en ambos brazos de tratamiento. En un brazo, el volumen analgésico acumulado promedio en 24 horas se redujo de 96.6ml a 74ml. En otro brazo, el consumo promedio de morfina en 24 horas se redujo de 8.6mg a 6.2mg. las puntuaciones de dolor con EVA se redujeron en ambos brazos de tratamiento; en reposo y al toser se redujeron en el primer día en uno y en reposo se redujeron de 0 a 3 horas en el otro (3).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de la ketamina intravenosa a dosis subanestésicas administrándola antes del estímulo quirúrgico sirve como adyuvante a los opioides intratecales, sin aumentar los efectos secundarios?

JUSTIFICACIÓN

El manejo del dolor postoperatorio se ve a menudo limitado por la presencia de efectos adversos como dolor, náusea y vómito. La utilización de la analgesia multimodal, para el manejo del dolor agudo es una de las técnicas que en la actualidad se están empleando. El uso de un fármaco economizador de opiáceos de bajo costo como la ketamina a dosis subanestésicas puede ser de utilidad proporcionando mejor analgesia con menos efectos adversos. Hay ensayos clínicos en los cuales se ha utilizado este fármaco, pero con resultados contradictorios en cuanto al control del dolor agudo postoperatorio.

Por otra parte, si bien es cierto que se puede lograr el control del dolor postoperatorio con el uso de AINES o bien con la mezcla de AINES más opioides, esto no está exento de efectos secundarios como náusea, vómito, constipación, sedación, hemorragia gastrointestinal e inclusive el costo, por lo que es importante evaluar si el uso de ketamina a dosis subanestésica coadyuva a los opioides para el manejo del dolor postoperatorio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Valorar el efecto analgésico de la ketamina intravenosa a dosis subanestésicas como coadyuvante a opioides intratecales como parte de manejo de la analgesia multimodal, y analgesia preventiva en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes adultos sometidos a colecistectomía laparoscópica manejados con bloqueo subaracnoideo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a. Evaluar la efectividad y tolerabilidad de la ketamina administrada en el perioperatorio en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo en adultos sometidos a colecistectomía laparoscópica.
- b. Evaluar la intensidad del dolor en las primeras 24 horas del postoperatorio en ambos grupos.
- c. Valorar el tiempo de requerimiento de la primera dosis de AINE en ambos grupos.
- d. Valorar la dosis total de AINE en 24 hrs en ambos grupos.
- e. Valorar la presencia de efectos secundarios de la ketamina, morfina y AINES, así como su incidencia.

HIPOTESIS:

(Hi)

El uso de ketamina intravenosa a dosis subanestésicas administrada antes de la incisión quirúrgica como adyuvante a los opioides intratecales produce analgesia preventiva disminuyendo la intensidad del dolor postoperatorio, los requerimientos de AINES y el tiempo de la primera dosis postoperatoria de los mismos, sin aumentar los efectos secundarios.

H(o)

El uso de ketamina intravenosa a dosis subanestésicas administrada antes de la incisión quirúrgica como adyuvante a los opioides intratecales no produce analgesia preventiva ni disminuye la intensidad del dolor postoperatorio, o los requerimientos de AINES y no prolonga el tiempo de la primera dosis postoperatoria de los mismos.

METODOLOGÍA

El estudio se realizó en los quirófanos del Hospital Civil de Morelia “DR. MIGUEL SILVA”, previo consentimiento del comité de ética del hospital, así como el consentimiento informado y por escrito de los pacientes que se incluyeron en el estudio. Se incluyeron un total de 90 pacientes que se distribuyeron de manera aleatoria simple mediante tabla de números aleatorios, en dos grupos. Grupo control que fue el grupo 1 n=45, al cual se le administró anestesia neuroaxial vía subaracnoidea con bupivacaina hiperbárica como anestésico local más fentanil más morfina, se preparó una jeringa de 10 ml con solución fisiológica, se administró 0.03 ml/Kg como dosis inicial 10 minutos antes de la incisión quirúrgica y bolos de 0.02 ml/Kg cada 20 minutos hasta el cierre de la piel, previa monitorización tipo I. En el Grupo 2 que fue el grupo ketamina n=45, se aplicó la misma técnica anestésica con los mismos fármacos, se preparó una jeringa de 10 ml con 100mg de ketamina (2ml) y 8ml con solución fisiológica con un volumen total de 10 ml y 10 minutos antes de la incisión quirúrgica se administró ketamina a dosis de 0.03 ml/kg y cada 20 minutos se administró a dosis de 0.02 ml/kg hasta el cierre de la piel, Todos los pacientes se premedicaron con ranitidina 50 mg IV, metoclopramida 10 mg IV, y ondansetrón 8 mg IV.

Se monitorizaron, desde el ingreso del paciente a la sala de quirófano y después de la anestesia cada 5 minutos durante el periodo intraoperatorio de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial y saturación de oxígeno, así como monitoreo de la ETCO₂ con cánula nasal.

Al ingresar el paciente a la sala de Recuperación postanestésica y su posterior alta a piso de cirugía, se evaluó con la Escala Visual Análoga el tiempo de inicio e intensidad del dolor clasificado con una escala del 0 al 100 siendo nulo el cero, leve del 1 al 3, moderado del 4 al 6 y severo del 7 al 10; se evaluó también la presencia de efectos secundarios como son náuseas, vómito (clasificada como ausente=0, leve=1, moderada=2 y severa=3), depresión respiratoria valorada con la saturación de oxígeno menor a 90% y con

reposicionamiento de la vía aérea y/o apoyo de ventilación con presión positiva o algún dispositivo de vía aérea; prurito, retención urinaria, constipación, mareo y sedación, sialorrea, diplopía, nistagmus y agitación psicomotriz (ausente=0, leve=1, moderada=2 y severa=3), así como la presencia de signos de hemorragia gastrointestinal. Se tomó como tiempo cero el inicio de la anestesia hasta las 24hrs del postoperatorio, se interrogó al paciente sobre la presencia de estos signos y síntomas de los efectos secundarios mencionados en el transoperatorio, y la presencia de dolor postoperatorio en la primera hora y después a las 2, 4, 6,8,10,12,15,18,21 y 24 hrs del postoperatorio. Se le administró ketorolaco como analgésico a 60mg cada 6 hrs si presentaban un EVA mayor a 3 y se tomó el tiempo en que se inició el analgésico, así como dosis total en 24 hrs.

Técnica anestésica: Previa canalización de una vena periférica, se colocó al paciente en la mesa quirúrgica, con monitorización tipo I, en decúbito lateral se procedió a realizar asepsia y antisepsia de la región dorsolumbar con iodine, se localizó espacio intervertebral L1-L2 o L2-L3, se infiltró con lidocaína simple al 2% y posteriormente se puncionó hasta localizar el espacio subaracnoideo con aguja Whitacre no. 25, se administró la dosis intratecal (subaracnoidea) de bupivacaina hiperbárica a 200mcg/kg, fentanil 20mcg y morfina 1 a 1.5 mcg/kg hasta alcanzar un nivel anestésico de T3-T4. El mantenimiento fue con soluciones cristaloides, en su caso con coloides o paquetes globulares de ser necesario, oxígeno al 30% con puntas nasales.

MANIOBRAS DE RESCATE

Se administró tramadol a dosis de 0.7mg/kg/dosis como analgésico de rescate en caso de ser necesario.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio se realizó en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Michoacán a pacientes adultos de ambos sexos de 18 a 75 años de edad, ASA I-III, sometidos a colecistectomía laparoscópica con duración de la cirugía mayor a 30 minutos y menor a 120 minutos, bajo la técnica anestésica de bloqueo subaracnoideo.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio clínico, prospectivo, comparativo, controlado con placebo, longitudinal, aleatorizado y doble ciego.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.
- Edad entre 18-75 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva.
- Pacientes con ASA I,II,III.
- Duración de la cirugía mayor a 30 minutos y menor a 120 minutos.
- Ayuno de 8hrs.
- Pacientes que fueron manejados con técnica anestésica de bloqueo subaracnoideo con bupivacaína hiperbárica, fentanil y morfina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes en los que estuvo contraindicada la técnica anestésica neuroaxial.
- Pacientes con contraindicación a los AINES.
- Antecedentes de alergia a cualquiera de los fármacos utilizados.
- Pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años.
- Antecedentes de enfermedad psiquiátrica.
- Pacientes que ingirieron algún analgésico 48hrs previas a la cirugía.
- Antecedentes de ingesta reciente de drogas o alcohol.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes que estaban participando en algún otro estudio de investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que durante su recuperación postanestésica o en el postoperatorio recibieron analgésico u opioides antes de presentar dolor.
- Pacientes que presentaron alguna complicación anestésico-quirúrgica.
- Pacientes en los que se convirtió a colecistectomía abierta.
- Pacientes en quienes se utilizó alguna otra técnica anestésica.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- a. Dosis de opiodes: morfina, fentanil intratecal.
- b. Dosis de Ketamina intravenosa intraoperatoria.
- c. Duración de la cirugía.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- a. Intensidad del dolor postoperatorio.
- b. Efectos secundarios: náusea, vomito, sedación, depresión respiratoria, mareo, prurito, constipación intestinal, retención urinaria, diplopía, nistagmus, sialorrea y agitación psicomotriz.
- c. Tiempo de requerimiento de primera dosis de AINE.
- d. Dosis requerida de AINES en las primeras 24 horas
- e. Necesidad de analgésico de rescate.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables continuas se expresan como promedio y desviación estándar, y las variables categóricas como porcentajes. La comparación entre grupos se realizó mediante prueba t de student para grupos independientes en las variables continuas y mediante la U de Mann Whitney para las variables ordinales, y prueba de X² a las variables categóricas; considerándose como significativo un valor de $P < 0.05$. Teniendo en cuenta un valor de $P < 0.05$, con un poder del 80% y una diferencia entre grupos de 60% se requirieron 88 pacientes.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 90 pacientes, de los cuales 45 pacientes pertenecieron al grupo control y 45 pacientes al grupo Ketamina. Se eliminó un paciente del grupo Ketamina por duración del tiempo quirúrgico mayor a 2 horas. Las características demográficas como la edad, el sexo y el estado físico ASA fueron comparables en ambos grupos (tabla 1). La edad promedio del grupo control fue de 35.06 ± 1.64 y del grupo Ketamina fue de 38.15 ± 2.10 años.

Tabla 1. Datos Demográficos en los 2 grupos de estudio.

VARIABLE	GRUPO CONTROL (n= 45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
SEXO fem/masc	34/11	35/9	0.28
EDAD (años)	35.06 ± 1.64	38.15 ± 2.10	0.249
PESO (kilogramos)	67.97 ± 1.83	68.54 ± 1.93	0.832
ESTADO FÍSICO ASA			
I	19 (42.2%)	10 (22.7%)	0.04
II	26(57.7%)	31 (70.45%)	0.2
III	0 (0%)	3 (6.8%)	0.07

Los resultados están presentados como valores promedio (\pm SD) o número (porcentaje). Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. ASA (American Society of Anesthesiologist).

La presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación parcial de oxígeno y ETCO2 estuvieron estables en ambos grupos durante el estudio (fig 1,2,3 y 4) encontrando diferencia significativa solamente en la presión arterial diastólica a los 5 minutos después del inicio de la anestesia $p=0.037$ (tabla 2), y en el ETCO2 en el grupo control (fig. 5).

Tabla 2. Signos vitales durante el transanestésico.

VARIABLE	GRUPO CONTROL (n=45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
FC BASAL	75.08± 1.84	76.63 ± 2.23	0.594
TAS BASAL	125.24± 2.27	126.72± 1.95	0.623
TAD BASAL	77.86± 1.66	77.65± 1.69	0.931
SPO2 BASAL	95.95± 0.36	96.04± 0.23	0.838
CO2 BASAL	29.22± 0.43	31.20± 0.41	0.001
FC 5min	71.24± 2.18	75.65± 2.58	0.195
FC 10min	71.71± 2.17	73.43± 2.23	0.582
FC 15min	71.42± 1.97	72.50± 2.61	0.742
FC 25min	71.06± 1.81	69.36± 2.52	0.583
FC 45min	75.04± 1.50	74.25± 1.75	0.731
FC 65min	74.08± 1.44	78.15± 1.86	0.087
TAS 5min	112.60± 2.03	115.95± 1.79	0.220
TAS 10min	105.66± 2.10	111.13± 1.86	0.056
TAS 15min	102.97± 1.98	107.70± 1.98	0.090
TAS 25min	103.06± 1.49	106.00± 1.82	0.216
TAS 45min	104.95± 1.71	106.72± 1.56	0.448
TAS 65min	109.84± 1.74	111.56± 1.61	0.470
TAD 5min	69.46± 1.44	74.04± 1.60	0.037*
TAD 10min	67.08± 1.44	71.00± 1.51	0.066
TAD 15min	67.04± 1.32	69.04± 1.42	0.305
TAD 25min	66.40± 1.78	66.70± 1.44	0.895
TAD 45min	66.95± 1.50	66.45± 1.18	0.795
TAD 65min	69.24± 1.37	68.43± 1.22	0.660
SPO2 5min	97.68± 0.29	98.04± 0.17	0.305
SPO2 10min	97.68± 0.34	97.95± 0.17	0.503
SPO2 15min	97.62± 0.42	97.97± 0.17	0.443
SPO2 25min	97.88± 0.31	98.20± 0.13	0.356
SPO2 45min	98.04± 0.17	98.25± 0.14	0.359
SPO2 65min	98.15± 0.17	98.04± 0.17	0.662
CO2 5min	30.13± 0.39	32.29± 0.55	0.002*
CO2 10min	30.44± 0.49	32.61± 0.54	0.004*
CO2 15min	31.22± 0.63	33.97± 0.62	0.003*
CO2 25min	31.22± 0.49	34.13± 0.62	0.000*
CO2 45min	31.42± 0.53	34.02± 0.55	0.001*
CO2 65min	30.24± 0.39	32.31± 0.51	0.002*

* p < 0.05.

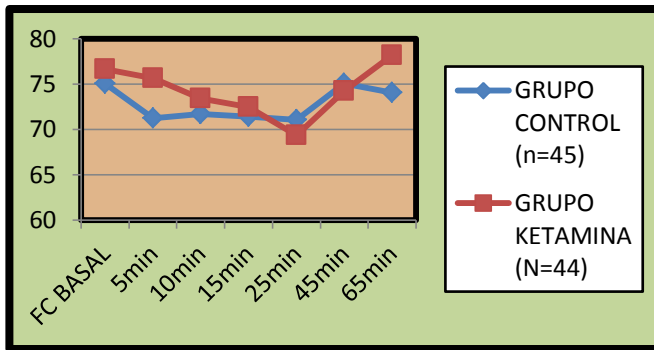


Fig. 1 gráfica de la frecuencia cardiaca.

*valor de p no significativo.

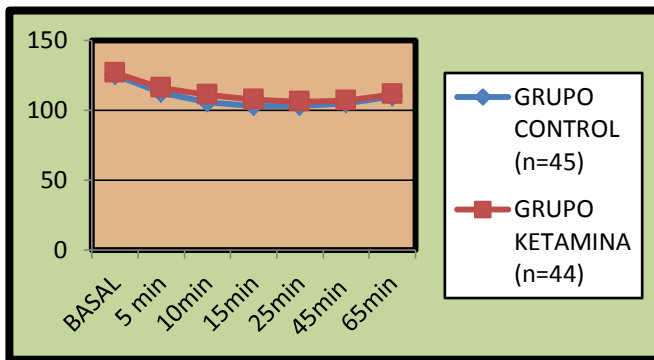


Fig. 2 gráfica de la presión arterial sistólica.

*p= 0.037 en la TAD a los 5 min.

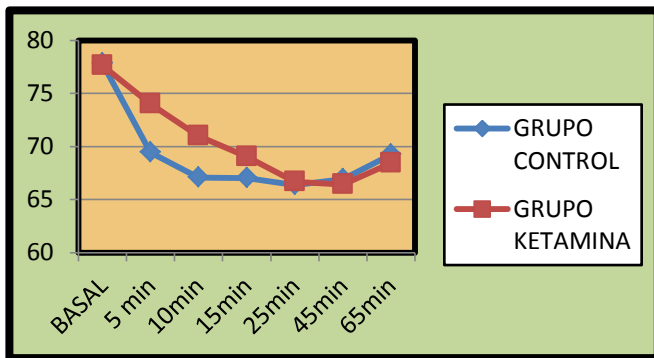


Fig. 3 Gráfica de la presión arterial diastólica.

Valor de p no significativo.

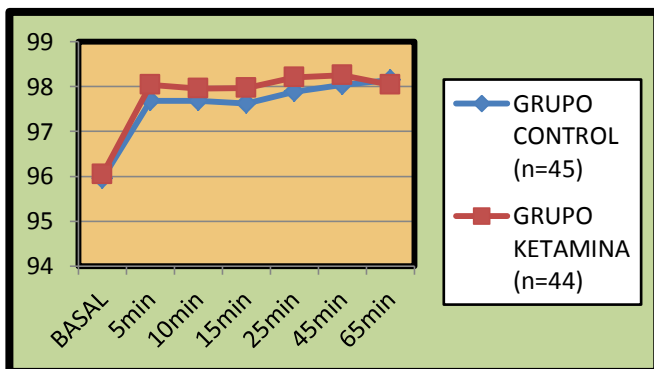
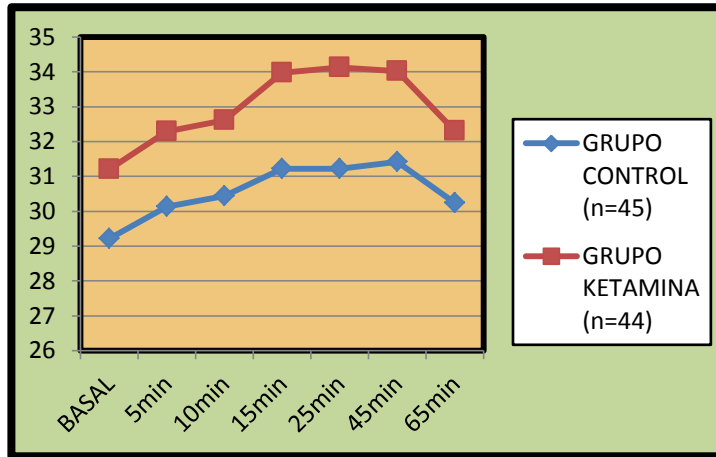


Fig. 4 Gráfica de la Saturación Parcial de O2.

Valor de p no significativo.

Fig. 5 Gráfica del ETCO₂ durante el transanestésico.



Valor de p= 0.002, 0.004,0.000, 0.001 y 0.002

Los valores de EVA fueron significativamente menores en el grupo que recibió Ketamina a la hora 1, 4, 6, 8, 18 ,21 y 24 horas (p= 0.001, p=0.001, 0.000, 0.010, 0.028, 0.017 y 0.002 respectivamente) (tabla 3, figura 6).

Tabla 3 Escala de Dolor (EVA) durante el periodo Perioperatorio.

VARIABLE	GRUPO CONTROL (n=45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
EVA a la 1ª hora	51.66	38.19	0.001*
EVA a la 2ª hora	48.48	41.44	0.093
EVA a la 4ª hora	53.47	36.34	0.001*
EVA a la 6ª hora	54.03	35.76	0.000*
EVA a la 8ª hora	51.40	38.45	0.010*
EVA a la 10ª hora	48.69	41.23	0.147
EVA a la 12ª hora	48.00	41.93	0.235
EVA a la 15ª hora	49.80	40.09	0.056
EVA a la 18ª hora	50.49	39.39	0.028*
EVA a la 21ª hora	51.00	38.86	0.017*
EVA a la 24ª hora	52.70	37.13	0.002*

El EVA se expresa en una escala de 0-100.
*p < 0.05

Fig. 6 Gráfica de la Escala Visual Análoga.

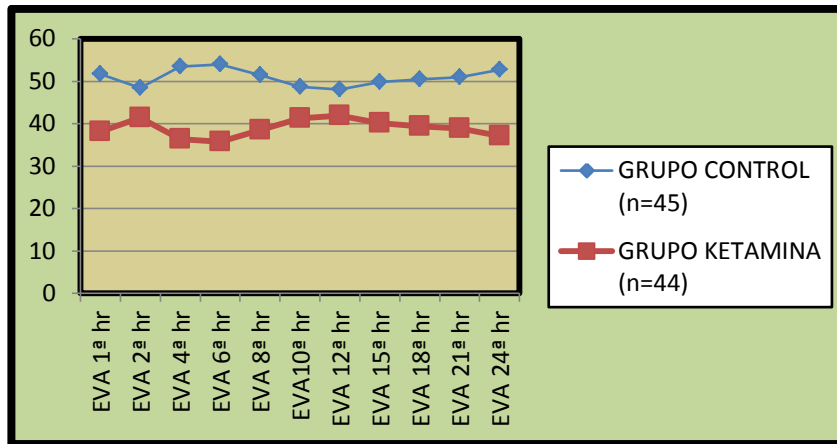


Fig. 6 se puede observar la disminución estadísticamente significativa en la primera hora, así como a las 4, 6, 8, 18, 21 y 24 horas (P= 0.001, 0.001, 0.000, 0.010, 0.028, 0.017 y 0.002, respectivamente).

Tabla 4. Necesidad de efedrina y atropina por bloqueo simpático.

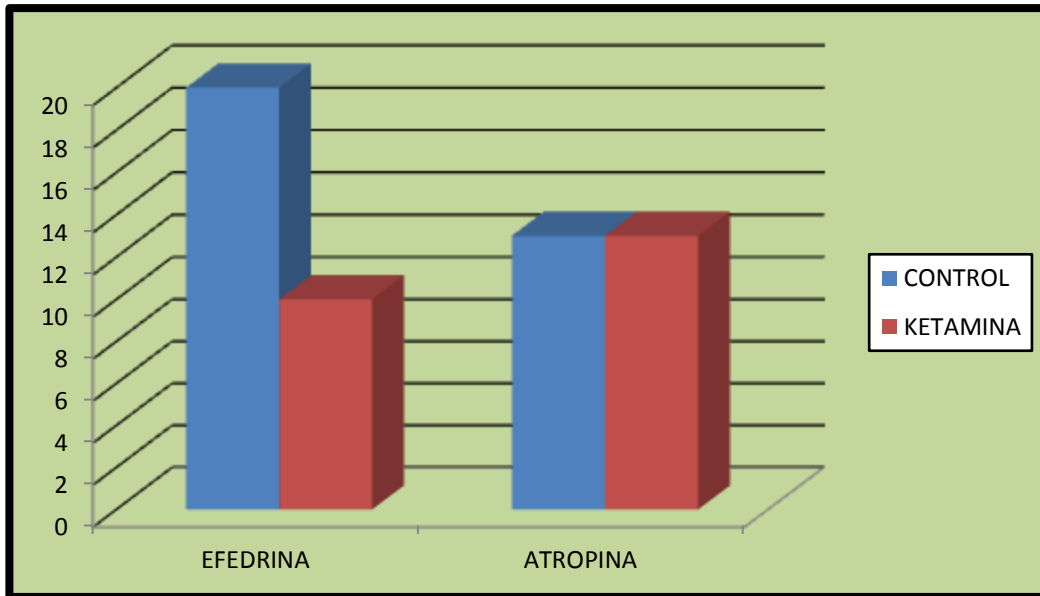
VARIABLE	GRUPO CONTROL (n=45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
EFEDRINA (miligramos)	20 370	10 79	0.03* 0.01*
ATROPINA (miligramos)	13 7.65	13 8	NS NS

* p< 0.05. NS= no significancia estadística.

de lo basal ya que el bloqueo subaracnoideo conlleva a bloqueo simpático y a su vez a hipotensión y/o bradicardia; en el grupo control 20 pacientes necesitaron efedrina versus 10 pacientes del grupo Ketamina con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.03), con una dosis acumulativa de 370mg en el grupo control versus 79mg en el grupo Ketamina (tabla 4, fig. 7 y 8). En cuanto a la necesidad de atropina, no hubo diferencia estadísticamente significativa (tabla 4).

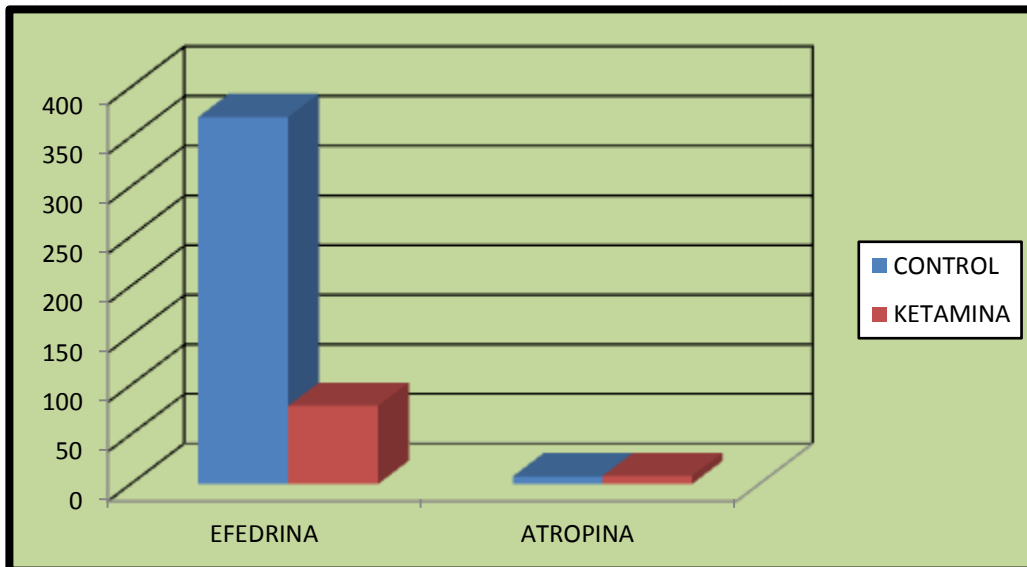
Un hallazgo encontrado en este estudio fue la necesidad de mayores dosis de vasopresor, en este caso efedrina, en el grupo que no se utilizó Ketamina, todo ello para mantener la presión arterial por lo menos a ± 20 mmHg

Fig. 7 Número de pacientes que requirieron efedrina y atropina.



Total de pacientes que requirieron efedrina en el grupo 20 versus 10 en el grupo Ketamina, valor de $P=0.03$.
NS= no significancia estadística con el uso de atropina en ambos grupos.

Fig. 8 Gráfica de dosis acumulativa de efedrina en miligramos.



Dosis acumulativa de efedrina en el grupo control 370mgs versus 79mg en el grupo Ketamina, valor de $p=0.01$.
Dosis acumulativa de atropina sin significancia estadística.

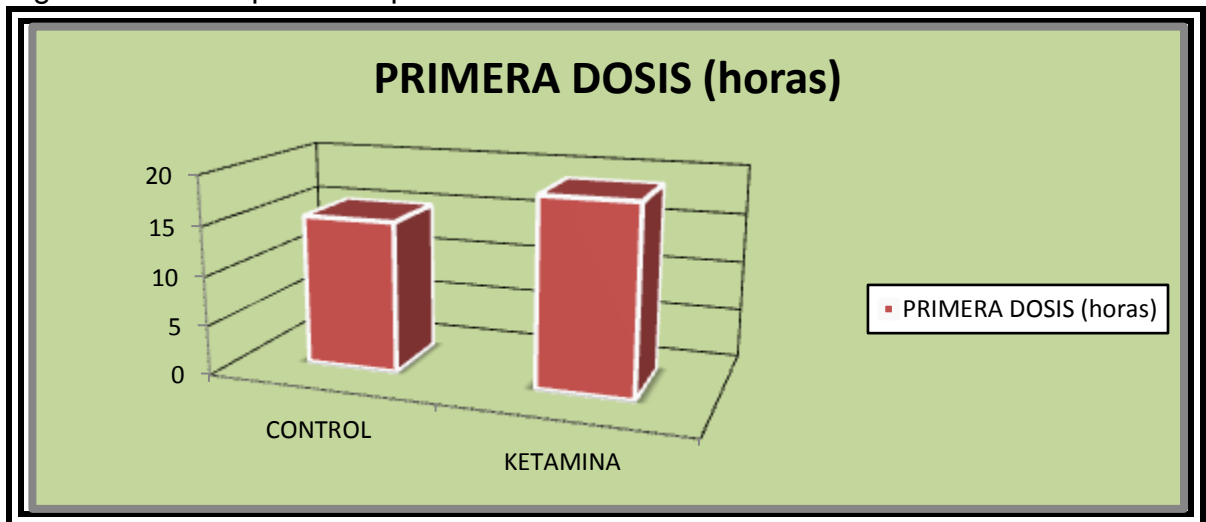
Tabla 5. Requerimiento de primera dosis de AINE y dosis acumulativa de AINE en las primeras 24 horas entre ambos grupo.

VARIABLE	GRUPO CONTROL (n=45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
PRIMERA DOSIS DE AINE (horas)	15.2 ± 1.3	18.8 ± 1.12	0.042*
DOSIS ACUMULATIVA DE AINE EN 24 hrs (mgs)	148 ± 13.56	105 ± 9.97	0.013*

La cantidad de AINE utilizado en este estudio, ketorolaco, fue significativamente menor en el grupo de Ketamina,

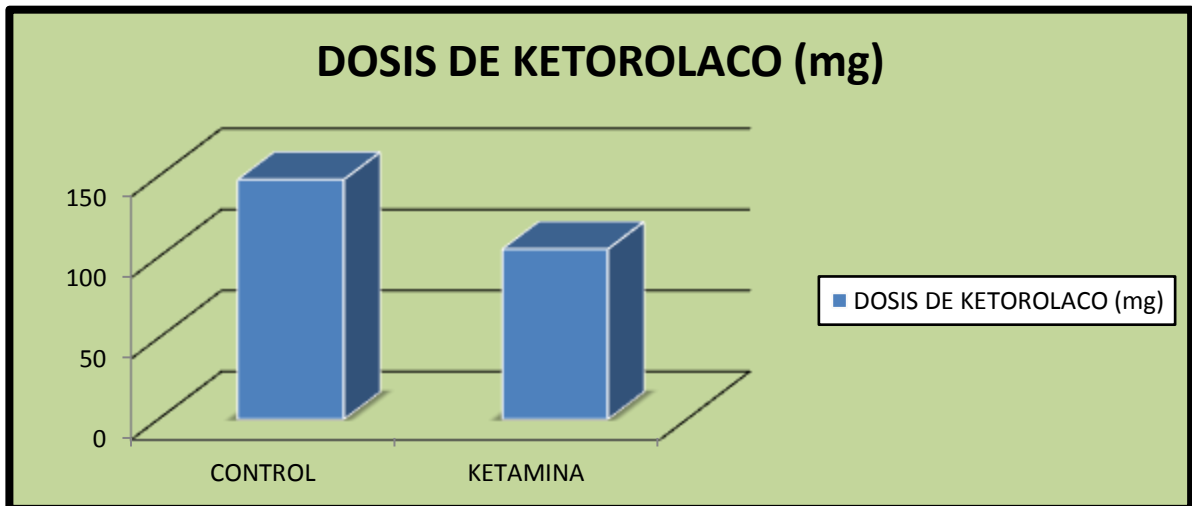
siendo de 148 ± 13.56mgs en el grupo control versus 105 ±9.97 mgs en el grupo Ketamina, con un valor de p= 0.013 (tabla 5), así mismo se puede observar un retardo en el tiempo de requerimiento de la primera dosis de ketorolaco (fig. 8) 15.2 ±1.3 horas versus 18.8 ±1.12 horas en el grupo Ketamina con una p= 0.042.

Fig. 8 Gráfica de primer requerimiento en horas de AINE.



Valor de P = 0.042

Fig. 9 Gráfica de dosis acumulativa en 24 horas de AINE.



Valor de P= 0.013.

Se registraron una serie de eventos adversos de la Ketamina, siendo el más frecuente la agitación psicomotriz, presentándose en un total de 17 pacientes en forma leve y moderada (5 y 12 pacientes respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa de $p= 0.019$ y 0.001 respectivamente (tabla 6). Otros eventos observados fueron nistagmus en 8 pacientes ($p=0.012$), mareo leve 10 pacientes y moderado en 3 ($p=0.002$ y 0.07 respectivamente), sialorrea en 8 pacientes $p= 0.002$, una escala de sedación de Ramsay 2 en 31 pacientes, Ramsay 3 en 10 pacientes y Ramsay 4 en 3 pacientes ($p= 0.000$, 0.002 y 0.07 respectivamente), así como depresión respiratoria de leve a moderada en 12 y 1 pacientes respectivamente comparado con el grupo control en los que se presentó en 11 y pacientes respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa.

De los efectos colaterales del uso de opioides como es la indeseable retención urinaria así como el uso de sonda urinaria para la misma, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos presentándose en 13 pacientes del grupo control y en 12 del grupo Ketamina, de los cuales se utilizó sonda en 4 pacientes de cada grupo (tabla 6).

La incidencia de náusea y vómito postoperatorio no tuvo diferencias significativas en ambos grupos (tabla 6).

Tabla 6. Comparación de los efectos colaterales entre ambos grupos de estudio.

EFFECTOS COLATERALES	GRUPO CONTROL (n=45)	GRUPO KETAMINA (n=44)	VALOR DE P
NISTAGMUS	1	8	0.012
CONSTIPACION	0	0	1
RETENSIÓN URINARIA	13	12	0.86
SONDA URINARIA	4	4	0.97
AGITACIÓN PSICOMOTRIZ			
NADA	45	27	0.000003
LEVE	0	5	0.019
MODERADA	0	12	0.001
SEVERA	0	0	1
MAREO			
NADA	45	31	0.00007
LEVE	0	10	0.002
MODERADA	0	3	0.07
SEVERO	0	0	1
SIALORREA			
NADA	45	36	0.002
LEVE	0	8	0.002
MODERADA	0	0	1
SEVERA	0	0	1
NÁUSEA			
NADA	32	31	0.94
LEVE	9	8	0.82
MODERADA	3	4	0.67
SEVERA	1	1	1
VÓMITO			
NADA	39	34	0.24
LEVE	3	6	0.27
MODERADO	3	4	0.67
SEVERO	0	0	1
SEDACION (RAMSAY)			
1	0	0	1
2	45	31	0.00007
3	0	10	0.002
4	0	3	0.07
5	0	0	1
DEPRESION RESPIRATORIA	0	3	0.07
PRURITO			
NADA	32	31	0.91
LEVE	11	12	0.76
MODERADO	2	1	0.57
SEVERO	0	0	1

Los resultados se expresan en número de pacientes.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto preventivo de la Ketamina, así como el efecto adyuvante a los opioides administrados intratecalmente en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, en un total de 90 pacientes, de los cuales se eliminó un paciente por duración de tiempo quirúrgico mayor a 2 horas. Las características demográficas fueron comparables en ambos grupos. Los signos vitales como frecuencia cardiaca, presión arterial, SPO2 y ETCO2 estuvieron estables durante todo el tiempo de estudio, mostrando una diferencia estadísticamente significativa solamente en la presión arterial diastólica a los 5 min y en el ETCO2, sin embargo, desde el punto de vista clínico estos resultados no son significativos. Hubo necesidad de administrar dosis de vasopresor (efedrina) a mayor número de pacientes en el grupo control para mantener presión arterial en ± 20 mmHg del valor basal comparado con el grupo que recibió Ketamina (20 pacientes versus 10 respectivamente, con un valor de $p= 0.03$) y una diferencia estadísticamente significativa en la dosis acumulativa de efedrina (370mgs versus 79mgs, con un valor de $p= 0.01$). Como es bien sabido, el bloqueo subaracnoideo conlleva a un bloqueo simpático, lo que a su vez puede producir hipotensión y/o bradicardia generando alteración hemodinámica; el uso de la Ketamina, incrementa la actividad del sistema nervioso simpático por lo que se le considera útil en pacientes de bajo riesgo que requieren alto grado de actividad simpática para mantener la actividad cardiovascular, este efecto contrabalancea lo antes mencionado, por lo que es conveniente mencionar que en estudios previos no se ha revisado el efecto benéfico que puede presentarse con el uso de Ketamina.

La analgesia preventiva mostrada con la Ketamina disminuyó la incidencia de dolor postoperatorio en los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, disminuyendo las necesidades de ketorolaco significativamente menor en el grupo Ketamina ($p= 0.013$), así como el retardo en el inicio de la primera dosis del mismo ($p= 0.042$).

Los valores de EVA a la primera hora, a la 4,6,8,18,21 y 24 horas fueron significativamente menores en el grupo Ketamina comparado con el grupo control; esto se puede sustentar en el hecho de que el daño a los tejidos fue bastante limitado; por lo que, una dosis subanestésica de Ketamina pudo ser suficiente para evitar la remodelación neuronal a nivel del asta posterior e impedir el fenómeno de sensibilización central, conocido “fenómeno de Wind-Up”, debido a esto, se puede explicar la razón del fracaso de las bajas dosis de la misma en cirugías mayores con lesión importante a tejidos. Dahl et al, en un artículo publicado en el 2000, no demostraron diferencia alguna en el control del dolor postoperatorio con el uso de Ketamina en pacientes sometidas a histerectomías abdominales. Sin embargo, Heinke et al (51) lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas con el uso de Ketamina comparado con placebo en laparotomías ginecológicas.

Se han realizado varios estudios en donde se ha evaluado cirugías menos invasivas como artroscopías (demostrado por Marineaux et al) y cirugías laparoscópicas, con el uso de Ketamina para analgesia preventiva, y ha sido eficaz, disminuyendo el dolor postoperatorio y el uso de analgésico de rescate.

La Ketamina, como bien es sabido, es un fármaco utilizado desde hace más de 40 años y en la actualidad su uso como anestésico intravenoso para anestesia general es muy limitado, ya que uno de los motivos de no utilizarlo es la presencia de efectos adversos como agitación psicomotriz en el transoperatorio; sin embargo, administrada en dosis subanestésicas, la incidencia disminuye, tal como se demuestra en un estudio realizado por la Dra Cabrera et al, similares resultados fueron publicados por Kwock et al (52), quienes en una serie de 135 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica ginecológica no tuvieron casos de pesadillas y/o alucinaciones en el postoperatorio. En este estudio se encontró una incidencia de agitación psicomotriz en un total de 17 pacientes en forma leve y moderada (5 y 12 pacientes) con una diferencia estadísticamente significativa de $p= 0.019$ y 0.001 respectivamente, por lo que se sería conveniente valorar una dosis menor

a la utilizada, ya que existen estudios en donde la Ketamina utilizada a dosis de 0.1- 0.2mg/kg ha demostrado ser útil, tanto en combinación con anestésicos locales como con opioides. Otros efectos colaterales observados pero con menor incidencia fue nistagmus, mareo leve a moderado, sialorrea ($p= 0.01, 0.00, 0.07$ y 0.00), así como depresión respiratoria leve a moderada en 12 y 1 pacientes respectivamente, para lo cual hubo necesidad de realizar maniobras como hiperextensión de cuello y uso de cánula orofaríngea en el paciente que presentó depresión respiratoria moderada, con lo que presentó mejoría.

CONCLUSION:

- La Ketamina intravenosa a dosis de 0.2mg/kg de peso administrada antes del estímulo quirúrgico produce analgesia preventiva y es eficaz para control de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.
- El uso de Ketamina intravenosa asociada a opioides, coadyuva el efecto analgésico del mismo, disminuyendo la intensidad del dolor postoperatorio.
- El uso de Ketamina disminuye la dosis total de AINE, así como retarda el inicio de la primera dosis del mismo.
- El uso de Ketamina a dosis de 0.2mg/kg, muestra eficacia en el control hemodinámico de la presión arterial debido a su efecto sobre el sistema nervioso simpático contrabalanceando el bloqueo del mismo en pacientes manejados con anestesia neuroaxial.
- El uso de Ketamina a dosis de 0.2mg/kg, no está exento de efectos colaterales, por lo que se debe sin duda, seguir realizando estudios con dosis aún menores, para lograr establecer dosis óptimas analgésicas sin presentar eventos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

1. Fengling Jin, MD, Frances Chung , FRCPC. Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Control. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 524-539.
2. Mario de Pinto, MD, Peter J. Dunbar, MD, MBA, W Thomas Edwards, MD PhD. Pain Management. *Anesthesiology Clin N Am* 2006; 24: 19-37.
3. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo (Cochrane review). In: *The Cochrane Library* 2, 2008.
4. Mao J. Opioid- induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100: 213-7.
5. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.
6. Eide, P. K, Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 2000; 4: 5–15.
7. Adriana Cadavid. Analgesia opioide en el postoperatorio. *Opioides en la práctica médica por la Asociación Colombiana para el estudio del dolor , ACED* 2009; 45-66.
8. Colin J.L. McCartney, FRCA, Avinash Sinha, FRCA, and Joel katz. A Qualitative Systematic Review of the Role of N- Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist in Preventive Analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385-400.
9. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.
10. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:11845– 6.

11. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso F. NMDA- receptor Antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of Pain and Symptoms Management* 2000; 19 (1 Supp): S7-S15.
12. Elliot K, Minami N, Kolesnikow Y, et al. The NMDA receptor antagonist LY274614 and MK-801, and the Mu opioid morphine but not to the Kappa opioids. *Pain* 1994; 56: 69-75.
13. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-Aspartate receptor for chronic pain management: preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions, *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:358-73.
14. Banning A, Sjogren P, Henriken H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45:45 – 8.
15. Hülya Bilgin, Berin Özcan, Tufan Bilgin, Beklen Kerimoglu, Nesimi Uckunkaya, Abit Toker, Tijen Alev, Selcan Osma. The Influence of Timing of Systemic Ketamine Administration on Postoperative Morphine Consumption. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17: 592-97.
16. Igor Kissin. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93 (4): 1138-43.
17. Katz J, McCartney CJ. Update on pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2002;15:435–41.
18. Paul J. Christo, MD. Opioid effectiveness and side effects in chronic pain. *Anesthesiology Clin N Am* 21 (2003) 699– 713.
19. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2215– 22.
20. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B, et al. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101: S30-S43.
21. Zvigniew Z, Malgorzata K. Opioid-induced hyperalgesia as a problem in pain management. Mechanisms of onset, diagnosis and treatment. *Advances Palliative Medicine* 2007; 6: 37-44.

22. Joli V, Richebe P, Guignerd B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hiperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103: 147-155.
23. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Metaanalyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296- 1304.
24. Mazoit, JX, Butscher K, Kamran S. Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg* 2007; 105: 70-78.
25. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999;353:2229– 32.
26. Gronds y Sablotzki. Clinical Pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13):879-923.
27. Cohen MJ, Schechter W. Perioperative pain control: A Strategy for management. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 1243-1257.
28. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An updated report by the task force on acute pain management. *Anesthesiology* 2004; 100: 1573-1581.
29. Cadavid A, Rodelo K, Sánchez A, Medina D. Efecto de adicionar ketamina a la morfina en analgesia controlada por el paciente. *Rev Col Anestes* 2008; 36: 19-24.
30. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-220.
31. Sveticic G, Farzanegan F, Zmoos P, et al. Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patientcontrolled analgesia? *Anesth Analg* 2008; 106: 287-293.
32. Michelet P, Guervilly C, Hélaïne A, et al. Adding ketamine to morphine for patientcontrolled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth* 2007; 99 (3): 396-403.

33. Sveticic G, Eichenberguer U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative controlled analgesia: an audit. With 1026 patients. *Acta Anesthesiol Scand* 2005; 49(6): 870-875.
34. Kam PC, See AU: Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. *Anaesthesia* 2000;55:442–9.
35. Helena Knotkova, PhD, Marco Pappagallo, MD. Adjuvant Analgesic. *Anesthesiology Clin* 2007; 775-786.
36. Kathirvel Subramaniam, MD, Balachundhar Subramaniam, MD, and Richard A. Steinbrook, MD. Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-95.
37. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamina como coadyuvante a los opiáceos para el dolor del cáncer (Cochrane review) In: *The Library* 2, 2008.
38. Larry E. Wagner II, Kevin J. Gingrich, John C. Kulli, Jay Yang. Ketamine Blockade of Voltage-gated Sodium Channel. *Anesthesiology* 2001; 95: 1406-1413.
39. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2002.
40. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose of ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia and analgesia* 2000;90:129-135.
41. Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1044-1049.
42. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesthesia and Analgesia* 2001;93:606-612.

43. Guinard B, bossard AE, Coste C, Sesster DJ, Lebrault C, Alfonsini P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance. *Anesthesiology* 2000;93:409-17.
44. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda s, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1624-1630.
45. Kakinohana M, Higa Y, Sasara T, Saikawa S, Miyata Y, Tomiyama H, Sugahara K. Addition of ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia can reduce post-operative pain and epidural analgesic consumption in upper abdominal surgery. *Acute pain* 2004;5:75-79.
46. Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamina in combination with epidural analgesia: Postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth analg* 2003;97:1092-1096.
47. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DKSennaraj B. Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra-and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*, 2001; 93: 1321-1326.
48. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery . *J Clin Anesth* 2001; 13:339-344.
49. De Kock M, Lavand´homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92:373-380.
50. Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, Katz J. A randmised, controlled study of peri-operative low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy . *Anaesthesia* 2004; 59:222-228.
51. Heinke W, Grimm D. Preemptive effects caused by co-analgesia with Ketamine in gynecological laparotomies? *Anaesthesiol Reanim* 1999;

- 24:60-40. McCartney C, Vainas S, Katz J. A Qualitative Systematic Review of the role of n- methyl-d-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1385-400.
52. Kwok R, Lim J, Matthew C, et al. Preoperative Ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery . *Anesth Analg* 2004; 98:1044-9.

