

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA BAJO ANESTESIA  
GENERAL BALANCEADA CUANDO SE ADMINISTRA DOSIS ANALGÉSICA DE  
KETAMINA-KETOROLACO I.V. VS PLACEBO-KETOROLACO I.V. DURANTE EL  
TRANSOPERATORIO”

HOSPITAL GENERAL NEZAHUALCÓYOTL “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO  
DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

M.C. ISELA VELAZQUEZ CUENCA

DIRECTOR DE TESIS

M.C. ENRIQUE CONTRERAS LEÓN

ASESOR DE TESIS

ESP. EN A. MARCOS SEBASTIAN PINEDA ESPINOSA

REVISORES DE TESIS

ESP. EN A. NICASIO ALBERTO DOMÍNGUEZ CADENA

ESP. EN A. JUANA OLIVIA HERNÁNDEZ RIVERA

ESP. EN A. FAVIO CRISPIN PANCHI GÓNZALEZ

ESP. EN A. JOSÉ FERNANDO FERNÁNDEZ LÓPEZ

## *AGRADECIMIENTOS*

*A Dios por permitirme lograr mis sueños*

*A mis padres por todo el apoyo brindado durante mis años de estudio*

*A mi novio por todo el amor que me ha brindado*

*Y a todos aquellos médicos que han sido parte importante en mi formación*

## INDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	1
2. INDICE.....	2
3. RESUMEN.....	3
4. MARCO TEÓRICO.....	5
5. JUSTIFICACIÓN.....	12
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
7. HIPÓTESIS.....	14
8. OBJETIVO GENERAL.....	15
9. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
10.METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
1.1 Diseño del Estudio.....	17
1.2 Universo de trabajo.....	17
1.3 Instrumento de investigación: Tamaño de la muestra y criterios de selección .....	18
1.4 Operacionalización de variables.....	20
1.5 Desarrollo del proyecto.....	22
1.6 Análisis de la información.....	24
1.7 Factibilidad.....	25
1.8 Consideraciones éticas.....	26
1.9 Recursos humanos y materiales.....	27
11.RESULTADOS.....	28
12.DISCUSIÓN.....	38
13.CONCLUSIONES.....	40
14.RECOMENDACIONES.....	41
15.BIBLIOGRAFIA.....	42
16.ANEXOS.....	45

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** Debido al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y a la necesidad de reducir la estancia hospitalaria en cirugías ambulatorias como la colecistectomía laparoscópica así como para disminuir el efecto adverso de opioides y debido a la evidencia actual que sugiere que el uso de dosis pequeñas de ketamina proporcionan una mejor analgesia surge el interés por el uso de este medicamento administrado por vía IV en pacientes sometidos a este tipo de intervención para investigar sus efectos hemodinámicos y si su uso como analgésico puede mejorar la calidad de la analgesia postoperatoria

**OBJETIVO:** Comprobar que los pacientes que reciben Ketamina-ketorolaco IV transoperatoria tienen menor calificación en la EVA del dolor sin repercusión hemodinámica importante que los pacientes que solo reciben placebo-ketorolaco IV cuando son sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB

**MATERIAL Y MÉTODO:** Prolectivo, longitudinal, comparativo. Se estudiaron 50 pacientes programados electivamente para colecistectomía laparoscópica

**RESULTADOS:** Se encontraron diferencias significativas en la FC y TAM a los 30 y 60 minutos postoperatorios en el grupo ketamina-ketorolaco con respecto al grupo placebo-ketorolaco. La duración de la analgesia postoperatoria en el grupo ketamina-ketorolaco fue mayor que en el grupo placebo-ketorolaco. El puntaje de EVA del dolor fue menor en el grupo ketamina-ketorolaco a los 60 min postoperatorios, el grupo que recibió placebo-ketorolaco recibió más dosis de rescate de Tramadol que el grupo ketamina-ketorolaco y aunque la diferencia estadística no fue significativa la significancia clínica fue evidente. No se encontraron efectos adversos hemodinámicos en ambos grupos.

**CONCLUSIONES:** La administración de dosis de ketamina-ketorolaco IV durante el transanestésico de colecistectomía laparoscópica incrementa la duración de la analgesia postoperatoria. La administración de este esquema transoperatorio es eficaz y seguro al no tener efectos hemodinámicos severos durante el transanestésico pudiendo ser una alternativa como coadyuvante analgésico

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Due a development of new surgical technical and necessity a reduce hospitalary stay in ambulatory surgery as laparoscopic cholecystectomy as for decrease adverse effect of opioides and owing to day evidence suggest that use of little dose ketamine provide a better analgesia arise interest by use this medicine manage way EV in patients interview for this cirugy for investigate hemodynamic effects and use as analgesic improve postoperative analgesia

**OBJECTIVE:** Check patients who receive Ketamine-ketorolac EV transoperative have minor qualification in EVA pain without important repercussion hemodynamic that patients receive placebo-ketorolac IV when subject to laparoscopic cholecystectomy whit AGB

**MATERIAL AND METHOD:** Prolective, longitudinal, comparative, observational, descriptive, study on 50 patients, ASA I-II elective program for laparoscopic cholecystectomy in Hospital General "Dr. Gustavo Baz Prada"

**RESULTS:** Find difference significant in HC and PAM at 30 and 60 postoperative minute in group ketamine-ketorolac comparate group placebo-ketorolaco. Leng a time postoperative analgesia in group ketamine-ketorolaco is major that in group placebo-ketorolac. The EVA pain go minor in group ketamine-ketorolac at 60 minute postoperatory, the group that receive placebo-ketorolac receive more doses of rescue of Tramadol that group ketamine-ketorolac although stadístic difference don't significative the clinic significance go evident. Don't find hemodynamic adverse effects in both groups.

**CONCLUSIONS:** Administration of dose ketamine-ketorolac EV during transanesthetic laparoscopic cholecystectomy increment duration postoperative analgesia. As son as administration this schem transoperative is effective and safe without severe hemodynamic effects in transanesthetic able alternative as analgesic coadyuvant

## INTRODUCCIÓN

El dolor agudo postoperatorio que no recibe tratamiento adecuado se asocia a una mayor incidencia de complicaciones incluidas la inmunosupresión, hiperglicemia, rehabilitación prolongada y progresión de dolor agudo a dolor patológico entre otras. <sup>(1, 2)</sup>

Así mismo una inadecuada analgesia asociada a la falta de control de la respuesta al estrés quirúrgico durante el periodo postoperatorio puede desencadenar respuestas de tipo hemodinámico, metabólico, inmunológico, alteraciones en la hemostasia y complicaciones respiratorias que pueden comprometer aun más el curso postoperatorio de los pacientes, <sup>(3)</sup> es por ello que se ha buscado el fármaco analgésico ideal el cual sea capaz de producir la mejor analgesia en calidad y duración con la menor dosis y mínima incidencia de efectos colaterales surgiendo la llamada “analgesia multimodal” <sup>(4, 5)</sup>

La analgesia multimodal implica combinar pequeñas dosis de analgésicos que utilizan distintos mecanismos de antinocicepción que potencian su efecto analgésico y disminuyen los efectos secundarios de cada uno, es por ello que se han incorporado nuevas drogas, técnicas y equipamiento al armamento terapéutico y como parte del esfuerzo por desarrollar nuevas alternativas para el control del dolor agudo y crónico renace el interés encontrando nuevos usos a viejas drogas como es el caso de la Ketamina para proporcionar una mejor calidad analgésica. <sup>(1, 6, 7, 8)</sup>

### **Analgesia en colecistectomía laparoscópica**

El dolor es el síntoma más frecuente después de la colecistectomía laparoscópica, con una incidencia reportada en la literatura del 3-56%. <sup>(6)</sup> Este dolor tiene distintos componentes como son el componente somático (por la incisión), componente visceral (por dolor intraabdominal) y el dolor visceral referido, constituyendo la causa más común de prolongación de la hospitalización y convalecencia <sup>(1)</sup>

También es frecuente observar progresión del dolor abdominal agudo postoperatorio a dolor abdominal crónico por colecistectomía, en el que influyen factores patológicos como son el dolor nociceptivo incisional, el dolor por disfunción del esfínter de Oddi y el dolor por obstrucción de las vías biliares aunque la importancia relativa de cada factor no ha sido evaluada, se cree que el impulso nociceptivo generado por la intervención quirúrgica aumenta el dolor agudo y mantiene el dolor crónico precoz debido al desarrollo de sensibilización periférica y central y a los cambios de neuroplasticidad involucrados en ella.<sup>(9,10)</sup>

Así mismo un adecuado manejo del dolor puede ser fundamental para atenuar la respuesta inmune en el periodo postoperatorio y para poder realizarla en un ambiente ambulatorio disminuyendo los costos para la sociedad en términos de sufrimiento, angustia y depresión agregados a la incapacidad física y pérdida laboral entre otros.

### **Fisiopatología del dolor**

El dolor es una sensación desagradable, una experiencia compleja que posee dimensiones sensoriales/discriminativas y emocionales/afectivas.<sup>(5,11)</sup>

El dolor se produce por estímulos nocivos que lesionan los tejidos y que son detectados por nociceptores cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de las raíces posteriores y terminan en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal donde transmiten mensajes por liberación de neurotransmisores activando la neurona de segundo orden, la cual al sensibilizarse contribuye a la hiperalgesia y alodinia, posteriormente esta neurona cruza de forma contralateral la medula espinal y asciende hacia el fascículo espinotalámico hasta llegar al tálamo donde se activa la neurona de tercer orden permitiendo la percepción del dolor.<sup>(11,12)</sup>

Dentro de estos neurotransmisores tenemos al aminoácido glutamato, el cual es un neurotransmisor que activa al receptor NMDA que está compuesto de una obligatoria subunidad NR1 combinada con por lo menos una subunidad NR2 (NR2a - NR2d).<sup>(13, 14, 15)</sup> La activación de este receptor NMDA es muy importante

ya que este receptor se encuentra ampliamente distribuido en áreas implicadas en la señalización del dolor como son el ganglio de la raíz dorsal, lámina I y II del asta dorsal, tálamo, hipocampo, corteza y existe evidencia que sugiere que la activación de este receptor inducida por el glutamato desempeña un papel importante en la transmisión nociceptiva, es por ello que

la inhibición de este receptor puede inhibir el dolor agudo producido por un estímulo quirúrgico y el dolor crónico al impedir la sensibilización central. <sup>(8, 15, 16)</sup>

Actualmente disponemos de un importante antagonista del receptor NMDA usado en la práctica anestésica: La ketamina, el cual abordaremos a continuación <sup>(17)</sup>

### **Consideraciones farmacológicas de la Ketamina**

La ketamina es una vieja droga, barata y muy versátil que ha tenido un nuevo auge en la analgesia multimodal por su uso como coadyuvante analgésico. <sup>(10, 18)</sup>

Este fármaco es un neuromodulador con un mecanismo de acción múltiple, de estos el más estudiado es su acción anestésica y analgésica al unirse al receptor de la fenciclidina cuando se encuentra abierto inhibiendo de forma no competitiva la activación del receptor NMDA disminuyendo los efectos de la sensibilización central secundarios a la suma de estímulos nociceptivos (wind-up) <sup>(12,13)</sup> y bloqueando el transporte central de señales pronociceptivas al tálamo y corteza, aunque también su efecto analgésico se ha relacionado a la ocupación de receptores opioides en el cerebro y a la inhibición de la actividad neuronal en el asta dorsal. <sup>(17,19)</sup>

Esta droga puede administrarse por diferentes vías con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos a dosis bajas <sup>(13,19)</sup>

Farmacocinética: Este fármaco es parcialmente soluble en agua y muy liposoluble, se distribuye rápidamente a tejidos muy perfundidos y luego se redistribuye a tejidos poco perfundidos con una semivida de distribución de 7 a 11 minutos y de eliminación de una a dos horas, su volumen de distribución es de 2.5-3.5 L/kg y la depuración de 18 ml/kg/min, se metaboliza en el hígado por las enzimas CYP2D6



y la CYP2C19 por la vía del citocromo P450 donde se forma un metabolito activo llamado norketamina que contribuye a los efectos prolongados de ésta y su excreción es a través de la orina. <sup>(5, 7, 13,14)</sup>

Farmacodinamia: López-Millán et al <sup>(5)</sup> describe los efectos de este fármaco en diferentes sistemas: A nivel del sistema nervioso central produce “anestesia disociativa” que se caracteriza porque los pacientes tienen analgesia profunda manteniendo los ojos abiertos y conservando reflejos pero los pacientes no tienen contacto con el mundo exterior, también produce incremento en el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, aumenta la frecuencia cardiaca, la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, relaja el músculo liso bronquial y produce incremento en la salivación además de no deprimir o deprimir muy poco la ventilación y recientemente se han encontrado efectos antiinflamatorios al suprimir los niveles de IL-6, IL-10, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) especulándose que este efecto sea el responsable del efecto antihiperalgésico de la ketamina <sup>(13,14,19,20)</sup>

Posología: La dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) para la hipnosis (no respuesta verbal) es de 0.4-0.7mg/kg, la DE<sub>50</sub> para anestesia (no respuesta a estímulo nociceptivo) es de 0.7 mg/kg y la DE<sub>95</sub> es de 1.3mg/kg; para producir analgesia la dosis es de 0.2-0.75 mg/kg IV, 2-4mg/kg IM o 0.2mg/kg VO con lo cual se alcanzan concentraciones de 40-200 ng/ml las cuales son similares a las encontradas por Hang et al <sup>(11)</sup> en su estudio y por Berti et al. <sup>(21)</sup> En cuanto a su pico de nivel sérico este ocurre a los 5-30 min después de su administración IM y la inducción de la anestesia se produce a los 30 segundos de su administración IV <sup>(5)</sup>

Efectos adversos: Son poco frecuentes y dependientes de la dosis como son aumento en la presión intraocular, alucinaciones, sueños, delirio, confusión, anorexia, náusea, apnea, laringoespasma, dependencia y tolerancia, así como sensación de flotar fuera del cuerpo, miedo, excitación y euforia. En cuanto a su toxicidad espinal esta se ha adjudicado al conservador de la ketamina (clorobutanol) por lo que actualmente existe una presentación sin conservadores. Estos efectos se han reportado en un 10-30% de los pacientes que reciben

ketamina solamente, sin embargo depende de la dosis ya que a dosis menores de 2.5mcg/kg/min no causa estos efectos y con tratamiento adyuvante con benzodiazepinas disminuyen estos efectos. <sup>(17, 22,23)</sup>

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a ketamina o derivados, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, enfermedad psiquiátrica, edad menor de 3 meses, intoxicación alcohólica, toxemia y glaucoma <sup>(5,13)</sup>

### **Estudios que muestran la efectividad de la Ketamina:**

La ketamina tiene una gran variedad de aplicaciones, aunque se considera la existencia de dos indicaciones específicas: en dosis altas, como anestésico general y en dosis bajas como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico <sup>(13,18)</sup>

Se ha comprobado que el dolor intraoperatorio y postoperatorio puede causar sensibilización central por lo que la intervención analgésica antes del estímulo doloroso puede atenuar o bloquear esta sensibilización, reducir el dolor agudo y disminuir la intensidad del dolor postoperatorio <sup>(24)</sup> por lo que se ha utilizado la ketamina con esta finalidad, así encontramos:

Colin J et al (2004) en una revisión encontró que la ketamina al utilizarse como coadyuvante provee beneficios analgésicos en el 60% de los estudios analizados <sup>(24)</sup>

Launo et al (2004) demuestran en su estudio que la administración de ketamina preoperatoria mejora la analgesia postoperatoria en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica <sup>(25)</sup>

Himmelseher and Durieux (2005) en una revisión encontraron efectos analgésicos benéficos de la ketamina en la mayoría de estudios analizados y recomiendan su uso a dosis de 0.125-0.5 mg/kg/h o en infusión de 200-500mcg/kg/h <sup>(8)</sup>

Cabrera et al (2006) en su estudio demostró que la Ketamina administrada preoperatoriamente mejora la analgesia postoperatoria en colecistectomías laparoscópicas <sup>(1)</sup>

Sen H et al (2009) reportan en su estudio que la administración de ketamina en el rango de 0.125-0.3 mg/kg/h es adecuada para proporcionar analgesia en pacientes postoperados de histerectomía abdominal <sup>(26)</sup>

Loftus et al (2009) utilizó la ketamina en pacientes dependientes de opioides con dolor crónico que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas encontrando que la ketamina disminuye el consumo perioperatorio de opioides <sup>(27)</sup>

Laskowski (2011) en su revisión concluye que la ketamina disminuye los requerimientos de opioides administrados y prolonga el tiempo para la administración del primer analgésico sin importar si se administra preincisional o postincisional <sup>(2)</sup>

Mendes et al (2011) reporta que el uso de S(+) ketamina no produce un efecto analgésico clínico en pacientes sometidos a cirugía, al igual que Park <sup>(4)</sup> que tampoco reporta disminución del dolor postoperatorio al usar dosis bajas de ketamina <sup>(28)</sup>

Kartalov et al (2012) utilizó dosis subanestésicas de ketamina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica demostrando su utilidad como analgésico <sup>(29)</sup>

Por todo lo anterior, la evidencia publicada hasta ahora es controversial, encontrando que la ketamina luego de cirugía mayor no es efectiva pero en procedimientos mínimamente invasivos como cirugía laparoscópica su efectividad ha demostrado ser mayor. <sup>(9, 22)</sup>

Esta discrepancia en los efectos de la ketamina en diferentes tipos de cirugía puede ser explicada por las diferencias en el potencial de diversos estímulos dolorosos en causar sensibilización y además para que la ketamina ejerza su efecto analgésico se considera como prerrequisito que la estimulación dolorosa

sea intensa o repetida causando sensibilización del sistema nervioso así mismo existe evidencia de que para favorecer que la ketamina ayude a la prevención del dolor es importante la adecuada administración de esta pues se menciona que cuando se administra una sola dosis de ketamina IV antes o después de un procedimiento quirúrgico la calidad analgésica es menor que si se administra a lo largo de la cirugía e incluso en el postoperatorio. <sup>(8, 30)</sup>

Por todo lo anterior, surge el interés en el manejo del dolor postoperatorio en la colecistectomía laparoscópica ya que al estar asociada a una alta incidencia de dolor postoperatorio el adecuado manejo del dolor resulta fundamental para una adecuada recuperación postoperatoria, es por ello que con este estudio se buscó demostrar que la ketamina IV puede ser una alternativa para lograr una mejor analgesia postoperatoria. <sup>(24)</sup>

La razón de estudiar el efecto analgésico preventivo de ketamina en colecistectomías laparoscópicas se basó en los reportes anteriormente descritos donde demuestran que el uso preventivo de ketamina puede proveer analgesia postoperatoria en este tipo de cirugías y al hecho de que el daño a los tejidos es más delimitado al ser una cirugía menos invasiva en la cual la ketamina a dosis analgésica actuaría como coadyuvante en la anestesia general disminuyendo el dolor postoperatorio con mínimos efectos adversos y disminuyendo el uso de analgésicos de rescate limitando así mismo la necesidad de opiáceos en el postoperatorio.

A partir de los datos obtenidos se realizó este estudio para determinar si con la administración concomitante de Ketamina IV a dosis analgésica mejoraba la calidad de la analgesia postoperatoria sin presentar repercusiones hemodinámicas importantes en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB.

## JUSTIFICACIÓN

En nuestro país debido al auge de la cirugía laparoscópica muchos pacientes son intervenidos diariamente de colecistectomía por esta vía reportándose una incidencia de dolor postoperatorio que oscila entre el 3-56% en la literatura <sup>(6)</sup> mientras que en el hospital “Dr. Gustavo Baz Prada” semanalmente se programan este tipo de cirugías con un elevado porcentaje de dolor postoperatorio hasta del 70%, el cual en muchas ocasiones no recibe una correcta intervención lo que conlleva a complicaciones postoperatorias que propician una estancia intrahospitalaria prolongada por lo que un adecuado manejo del dolor puede ser fundamental para evitar estas complicaciones, es por ello que en este estudio se buscó demostrar que la administración de Ketamina-Ketorolaco IV transanestésica puede ser una alternativa viable para lograr este objetivo.

A través del tiempo se han buscado alternativas para lograr mejorar la analgesia postoperatoria demostrando que el uso de la ketamina si proporciona una mejor calidad en la analgesia postoperatoria de allí que surgiera el interés en su uso además en el Hospital “ Dr. Gustavo Baz Prada” fue factible realizar este estudio ya que se cuenta con pacientes que son intervenidos de colecistectomía laparoscópica que cumplen con los criterios de inclusión de este estudio e igualmente existe el acceso a la ketamina y al ketorolaco ya que son fármacos de uso rutinario en la práctica anestésica

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Tuvieron menor puntaje en la escala visual análoga del dolor y por lo tanto mejor calidad en la analgesia postoperatoria los pacientes que recibieron el esquema Ketamina- Ketorolaco IV durante el transanestésico que los pacientes que recibieron placebo-Ketorolaco IV al ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”?

## HIPOTESIS DE TRABAJO

Los pacientes que reciben Ketamina-Ketorolaco IV durante el transanestésico tienen menor puntaje en la escala de valoración análoga del dolor en el postoperatorio y por lo tanto mejor calidad en la analgesia postquirúrgica que los pacientes que reciben placebo-ketorolaco IV durante el transanestésico al ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”

## OBJETIVO GENERAL

Comprobar que en los pacientes que se administró Ketamina-Ketorolaco IV durante el transanestésico se obtiene mejor calidad en la analgesia postquirúrgica que en los pacientes que reciben Placebo-Ketorolaco IV al ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”



## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar que tras la administración del esquema Ketamina-Ketorolaco IV transoperatorio se obtiene menor puntaje en la escala visual análoga del dolor en el postoperatorio de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB
- Demostrar que con el uso de Ketorolaco y Ketamina a dosis subanestésicas no se producen efectos indeseables importantes ni repercusiones hemodinámicas durante el transoperatorio de pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica

# **METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN**

## **1. Diseño del estudio**

Prolectivo, longitudinal, comparativo

Ensayo clínico

## **2. Universo de trabajo**

Pacientes programados electivamente para colecistectomía laparoscópica de Agosto del 2012 a Diciembre del 2012 en los quirófanos del Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”

### 3. Instrumento de investigación

#### a) TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se determinó por medio de la fórmula para proporciones tomando en cuenta los siguientes valores:

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})\sigma^2}{\delta} \right]$$

Sustituyendo se obtiene una muestra de 25 pacientes por grupo siendo un total de 50 pacientes.

## **b) CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- Criterios de **inclusión:**
  - ❖ Pacientes que acepten ingresar al estudio
  - ❖ Pacientes programados de forma electiva para colecistectomía laparoscópica
  - ❖ Pacientes ASA I y ASA II
  - ❖ Pacientes con expediente completo y valoración completa
  - ❖ Pacientes con edad de 18-50 años
  - ❖ Pacientes con IMC menor a 30
  
- Criterios de **no inclusión:**
  - ❖ Pacientes que no acepten participar en el estudio
  - ❖ Pacientes operados de urgencia
  - ❖ Pacientes ASA III y IV
  - ❖ Pacientes que no tengan expediente clínico
  - ❖ Pacientes alérgicos a la Ketamina o Ketorolaco
  - ❖ Pacientes de edad menor a 17 años y mayor de 51 años
  - ❖ Pacientes con IMC mayor de 30
  
- Criterios **de eliminación:**
  - ❖ Pacientes con cambio en técnica quirúrgica
  - ❖ Pacientes con complicaciones transanestésicas y/o quirúrgicas

#### 4. Operacionalización de variables

##### VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medida	Escala
Calidad analgésica postoperatoria	Grado de satisfacción del paciente en el periodo postoperatorio asociado a la intensidad de dolor posterior a una intervención quirúrgica	La intensidad del dolor se obtendrá mediante la Escala Visual Análoga del dolor con una regla graduada del 1 al 10 y se interrogará directamente al paciente para ubicar la intensidad de su dolor	Escala jerárquica:  1-3: dolor leve 4-6: moderado 7-10: dolor intenso	Cualitativa ordinal
Tensión arterial	Fuerza que ejerce la sangre a su paso a través de las arterias	Se obtendrá a través de esfigmomanómetro electrónico del monitor de anestesia y de monitor de recuperación	Milímetros de mercurio	Cuantitativa
Frecuencia cardiaca	Número de veces que late el corazón de un individuo por minuto	Se obtendrá mediante colocación de electrocardiograma de 5 derivaciones	Numero de latidos por minuto	Cuantitativa

**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Unidades de medida</b>	<b>Escala</b>
Esquema farmacológico de adición de Ketamina IV	Fármaco utilizado para proporcionar a dosis subanestésica analgesia trans y postoperatoria Se proponen 2 esquemas: 1. Adición de Ketamina-Ketorolaco 2. Adición de Placebo-Ketorolaco	Se obtendrá la dosis de Ketamina de acuerdo al peso ideal a dosis de 0.25mg/kg y de Ketorolaco a 1mg/kg y se dividirá en 2 grupos: 1.Ketamina-ketorolaco 2.Placebo-Ketorolaco	mg/kg	Cuantitativa

## 5. Desarrollo del proyecto

### a) Procedimiento:

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada” y firma de consentimiento informado por el paciente se procedió a seleccionar a los pacientes que serían sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada y que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.

Una vez seleccionada la muestra a cada paciente se colocó monitoreo no invasivo que consistió en electrocardiograma continuo de 5 derivaciones, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y termómetro axilar, también se colocaron puntas nasales con O<sub>2</sub> a 2L /min con FiO<sub>2</sub> 33% y se tomaron signos vitales basales.

Posteriormente se procedió a iniciar la anestesia general balanceada cuya medicación consistió en premedicación con Midazolam a 0.04 mg/kg, narcosis basal con Fentanil a dosis de 3mcg/kg, Inducción con Propofol a 2 mg/kg y relajación neuromuscular con Vecuronio a 0.08 mg/kg, se preoxigenó por 3 minutos con O<sub>2</sub> a 5l/min y se realizó técnica de laringoscopia directa, posterior se procedió a la intubación endotraqueal, se fijó sonda Murphy y conectó a circuito anestésico y ventilador con Vol tidal a 7ml/kg, frecuencia respiratoria 16x, se procedió a abrir vaporizador de sevorane a 2-3 vol% y oxígeno con FiO<sub>2</sub> 50-70%

Y quince minutos posterior a la intubación se procedió a realizar la aplicación de la maniobra de aleatorizar a los pacientes en 2 grupos: el grupo 1 (Ketamina-Ketorolaco) recibió una dosis de Ketamina a 0.25 mg/kg- Ketorolaco a 1mg/kg aforada a 10ml de sol fisiológica y el grupo 2 (Placebo- Ketorolaco) recibió sol fisiológica al 0.9% y Ketorolaco a 1mg/kg (10ml) y se continuó con monitoreo no invasivo cada 5 minutos, posteriormente a los 30 minutos de aplicada la maniobra se administró un nuevo bolo IV de Ketamina a dosis de 0.125 mg/kg y se continuó monitoreo de tensión arterial, frecuencia cardiaca, EtCO<sub>2</sub> y oximetría de pulso durante transanestésico, los cuales se registraron en hoja de recolección de datos

Al término de procedimiento quirúrgico, emersión anestésica y extubación se valoró EVA y en sala de recuperación se valoró nuevamente con la escala visual análoga el dolor al ingreso, 10 min, 30 min, 1 hora y al egreso y se registraron datos en hoja de recolección.

En caso de presentar puntaje mayor a 5 en la EVA del dolor se administró dosis de rescate de 50mg de Tramadol, así mismo al cumplir criterios de alta de UCPA y tener un EVA menor a 3 se trasladaron los pacientes a piso hasta el alta a su domicilio.



## **6. Análisis estadístico**

Al obtener la información, se capturó en hojas de recolección de datos, posteriormente se codificaron las variables en una base de datos en hoja de cálculo Excel y finalmente se llevó a cabo el recuento y tabulación de los datos para su análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 15.0, La presentación de los datos se realizó mediante cuadros y figuras

El análisis estadístico descriptivo se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y de dispersión para demostrar el tipo de distribución, la inferencia estadística se realizó según correspondiera al tipo de variable: para las variables cuantitativas se realizó primero un análisis exploratorio de datos a través de pruebas de normalidad, se encontraron datos atípicos y se dio tratamiento a través de transformaciones de datos y se expresaron como medias (desviación estándar) mientras que las variables categóricas se expresaron en frecuencias (porcentajes). Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y para medir las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. Las diferencias se consideraron significativas cuando la  $p < 0.05$

## **7. Factibilidad**

El presente estudio fue factible de realizar ya que en el Hospital “Dr. Gustavo Baz Prada” se cuenta con pacientes que son intervenidos de colecistectomía laparoscópica programada que cumplieron con los criterios de inclusión para el presente estudio, igualmente se contó con los recursos materiales y humanos para poder llevarlo a cabo además de que existió el acceso a la ketamina y ketorolaco ya que ambos son fármacos de uso rutinario en nuestra práctica anestésica

## **8. Consideraciones éticas**

El estudio contó con la aprobación del comité local de investigación y consentimiento informado del paciente además de tomar en consideración la Declaración de Helsinki con su última enmienda en Corea del Sur en el 2008, el Código de Nuremberg, el Reporte de Belmont, además de las instancias legales mexicanas: La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, La Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, y la Norma que establece las disposiciones para la Investigación en el Instituto de Salud del Estado de México.

## **9. RECURSOS**

### **Recursos materiales**

- a) Hojas de consentimiento informado y registro transanestésico
- b) Hojas
- c) Plumas, lápices
- d) Computadora y equipo de impresión
- e) Jeringas, guantes, soluciones
- f) Medicamentos: Ketamina en su presentación racémica de 50mg/ml (frasco con 20 ml)/ Ketorolaco 30mg (presentación ampula)
- g) Equipo de monitoreo: oxímetro de pulso, esfigmomanómetro, estetoscopio, monitor y máquina de anestesia

### **Recursos humanos**

- a) Personal de enfermería
- b) Médicos anestesiólogos adscritos y residentes del Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 50 pacientes (25 en el grupo ketamina-ketorolaco y 25 en el grupo placebo-ketorolaco), no se excluyó ningún paciente del estudio.

Al analizar la información y comparar los datos demográficos y la distribución de pacientes según la escala de clasificación de la ASA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual demuestra que los grupos fueron homogéneos y por lo tanto comparables (tabla 1)

**Tabla 1. Características demográficas y ASA en los dos grupos de tratamiento**

	ketamina/ketorolaco n=25	placebo/ketorolaco n=25	p *
<b>Sexo m</b> &	6(24)	6(24)	NS ”
<b>Sexo f</b> &	19(76)	19(76)	NS “
<b>Peso (kg)</b> ^	65.92 (+-10.96)	67.68 (+-8.35)	NS \$
<b>Talla (m)</b> ^	1.55 (+- 0.082)	1.57 (+-0.069)	NS \$
<b>IMC (Kg/m2)</b> ^	26.97 (+-3.17)	27.1 (+-1.9)	NS \$
<b>ASA I</b> &	19 (76%)	22 (88%)	NS ”
<b>ASA II</b> &	6 (24%)	3 (12%)	NS “

Tabla 1. ^ Datos mostrados en media y desviación estándar \$ Prueba t de student para grupos independientes & Datos mostrados en frecuencias y porcentajes “Prueba Chi cuadrada \* Significancia estadística p<0.05

En relación a las variables TAS, TAD, TAM, FC y FR no se evidenciaron cambios significativos entre ambos grupos demostrando con esto que la administración de ketamina-ketorolaco IV transoperatoria en colecistectomías laparoscópicas bajo AGB no provoca efectos hemodinámicos indeseables durante el transanestésico (figura 1, 2, 3)

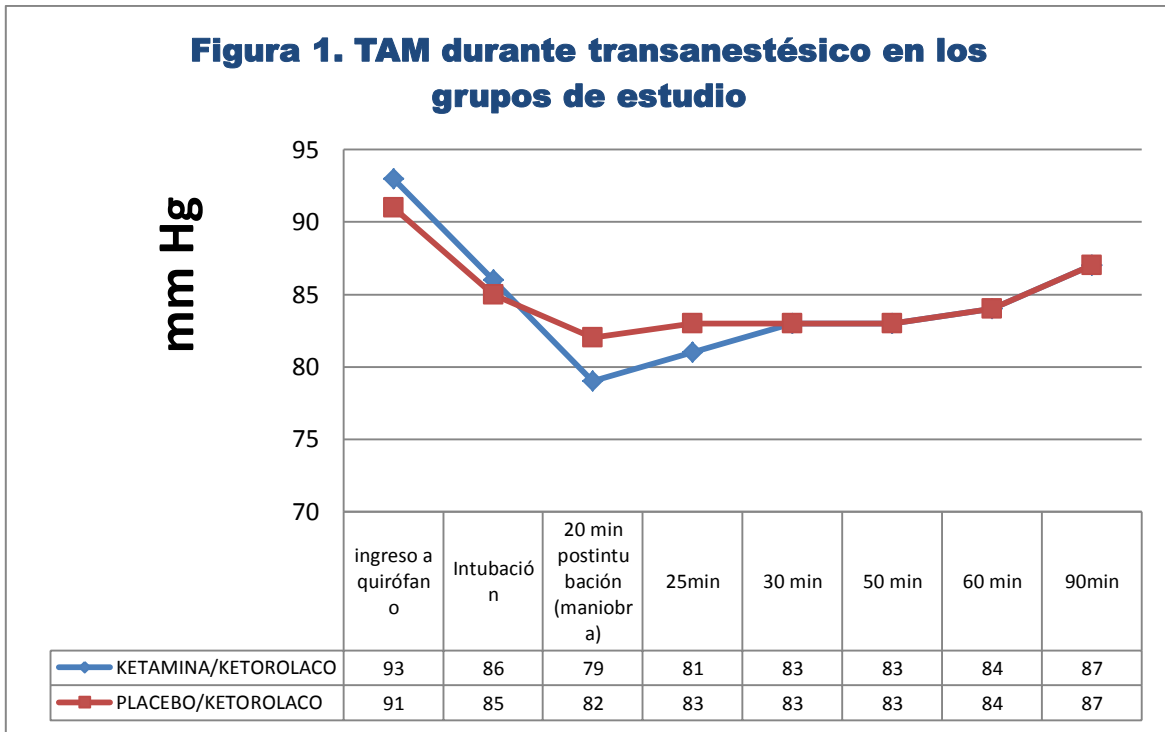


Figura 1. Tensión arterial media (TAM) registrada durante el transanestésico en los dos grupos de estudio

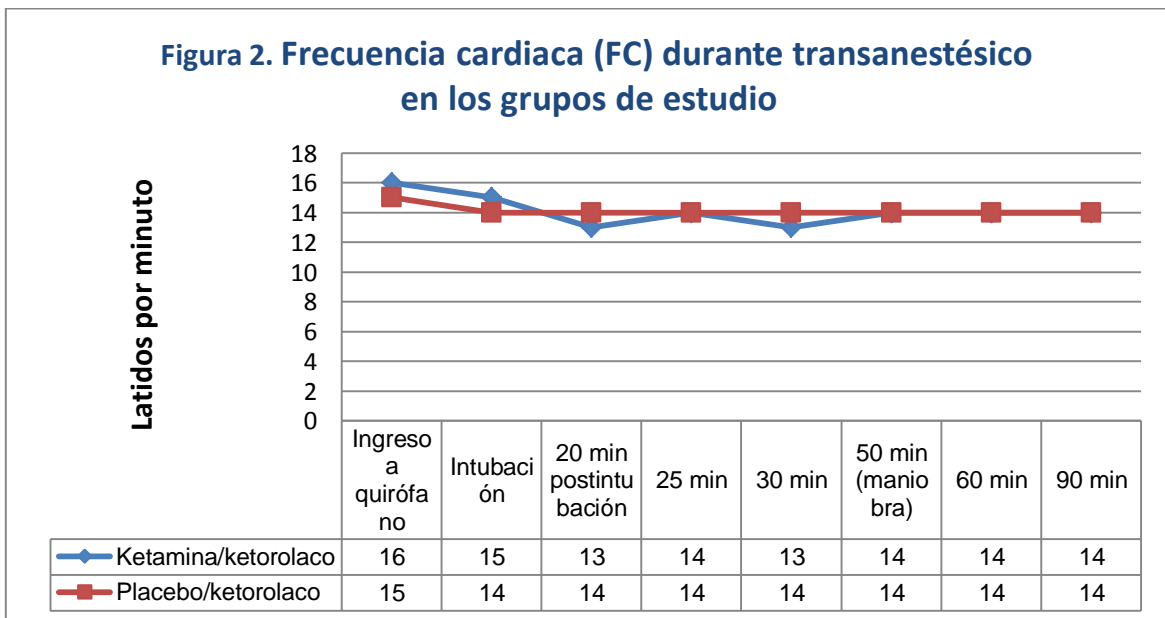
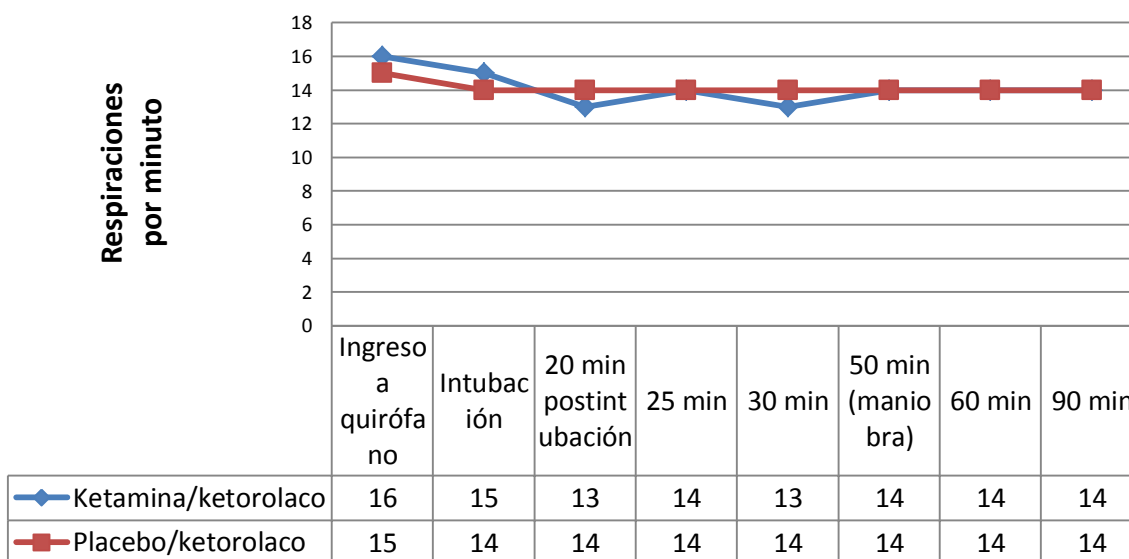


Figura 2. Frecuencia cardíaca (FC) registrada durante el transanestésico en los dos grupos de estudio

**Figura 3. Frecuencia respiratoria (FR) durante transanestésico en los grupos de estudio**



*Figura 3. Frecuencia respiratoria (FR) registrada durante el transanestésico en los dos grupos de estudio (ketamina-ketorolaco y placebo-ketorolaco)*

En cuanto a las variables de presión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) registradas en la Unidad de recuperación anestésica (UCPA) se observó un pico en la frecuencia cardiaca e incremento en la presión arterial a los 30 y 60 minutos del postoperatorio en el grupo placebo-ketorolaco (TAM 90.2, 85.4 y FC 99x, 74x) versus el grupo ketamina-ketorolaco (TAM 77.9, 75.29 y FC 78x, 77x) con significancia estadística (p 0.04 para TA y p 0.02 para FC) con lo que se demuestra que la administración del esquema ketamina-ketorolaco IV transoperatorio mejora los parámetros hemodinámicos postoperatorios de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica y con ello la calidad de la analgesia postoperatoria es mejor y aunque al egreso se observan cifras similares de TA y FC esto probablemente sea relacionado a la administración de Tramadol como analgésico de rescate cuando los pacientes refirieron un EVA mayor de 5, lo cual ocurrió en 15 pacientes del grupo placebo-ketorolaco a los 60 minutos del postoperatorio comparado con 8 pacientes del grupo ketamina-ketorolaco a los 60 minutos. (Figura 4, figura 5)

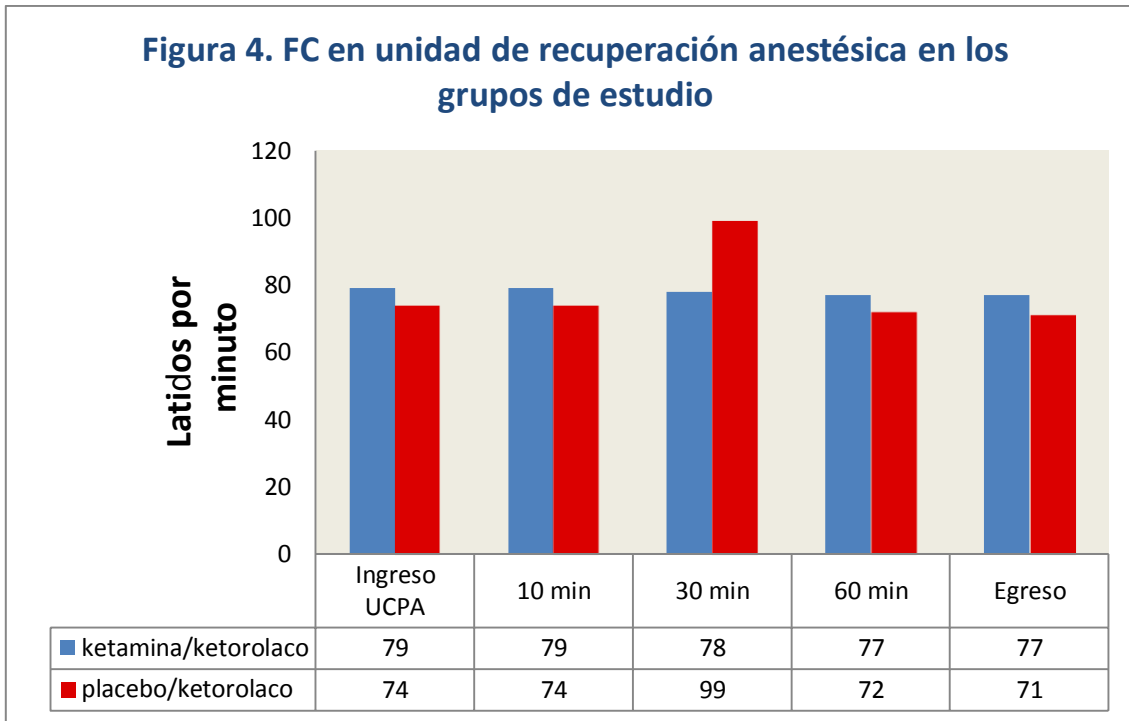


Figura 4. Frecuencia cardiaca (FC) de los grupos de estudio en la unidad de recuperación anestésica ( $p$  0.02)

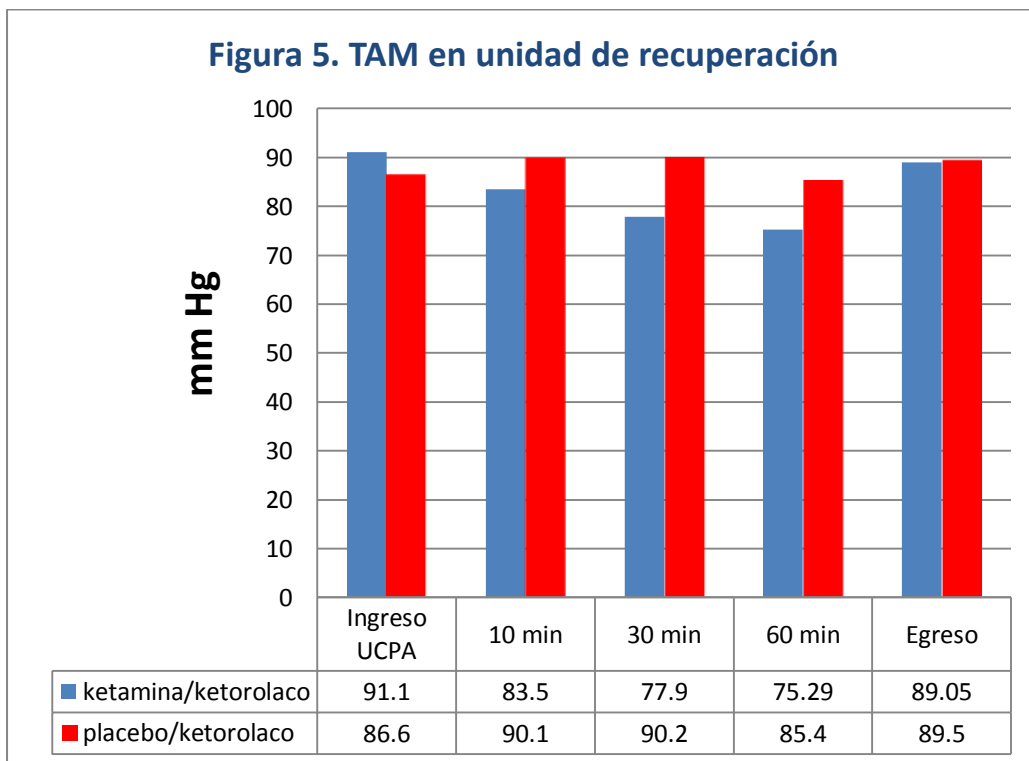
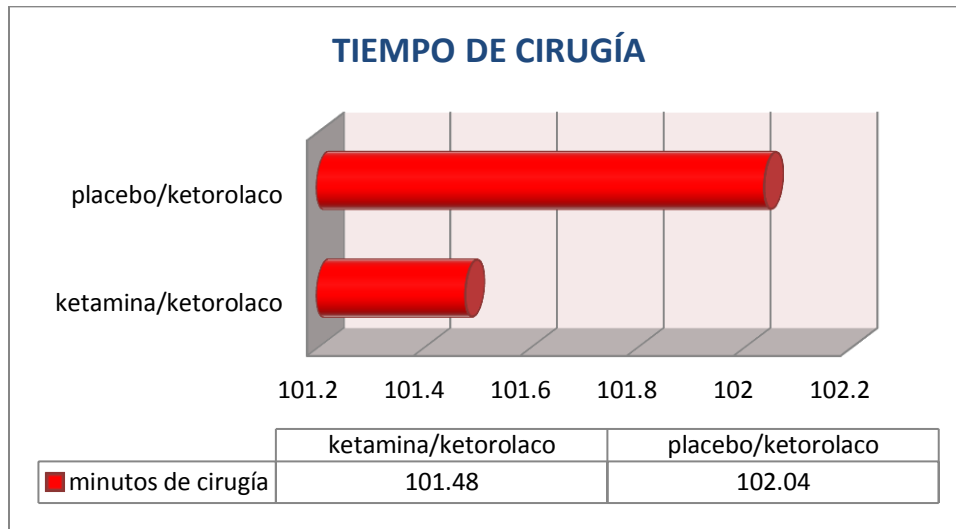


Figura 5. TAM de los grupos de estudio en la unidad de recuperación anestésica ( $p$  0.04)

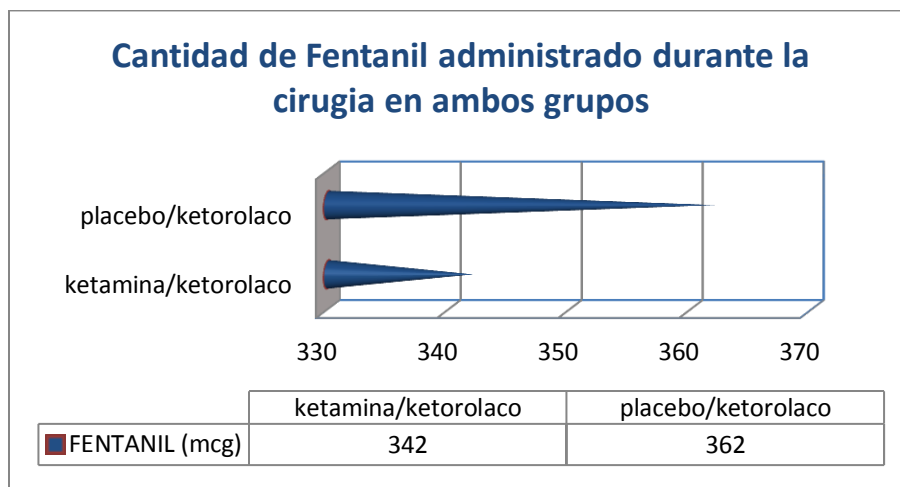


En cuanto a la duración de la cirugía no hubo diferencia estadística significativa (p 0.891) entre ambos grupos siendo en promedio de 101.48 (+- 14,2) minutos para el grupo ketamina-ketorolaco y de 102.04 (+- 14.55) minutos para el grupo placebo-ketorolaco (Figura 6)



**Figura 6. Tiempo de cirugía en ambos grupos de estudio**

La cantidad de fentanil administrado en ambos grupos de estudio no tuvo diferencia estadística significativa (p 0.148) siendo de 342 mcg de Fentanil para el grupo ketamina/ketorolaco versus 362 mcg para el grupo placebo/ketorolaco (Figura 7)



**Figura 7. Cantidad de fentanil administrado durante la cirugía en ambos grupos (p 0.148)**

El dolor postoperatorio medido por la escala visual análoga (EVA) del dolor se registró en 6 ocasiones (Figura 8, 9, 10, 11, 12,13 y 14)

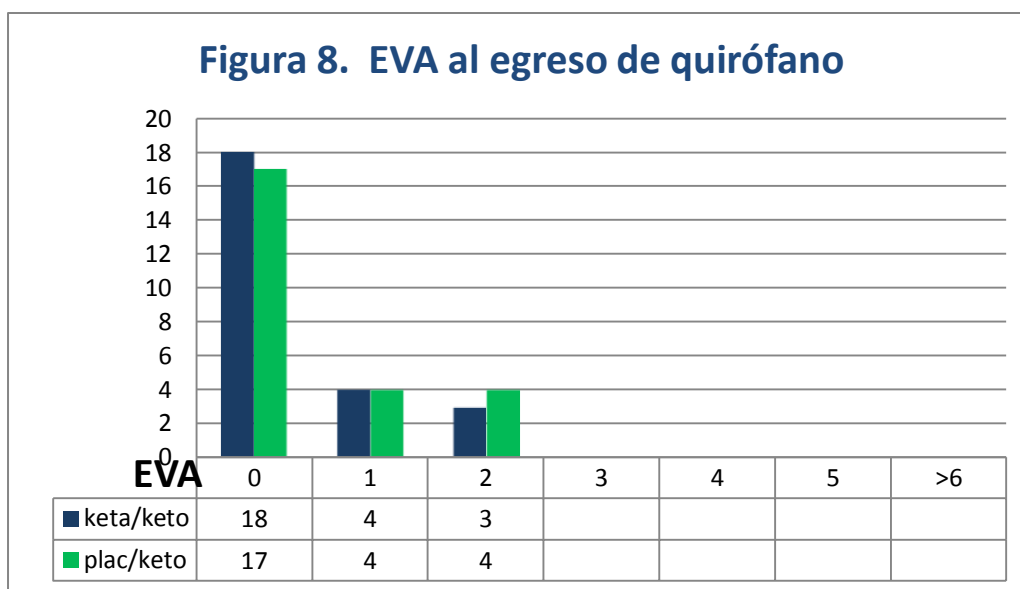


Figura 8. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio al egreso de quirófano. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV.

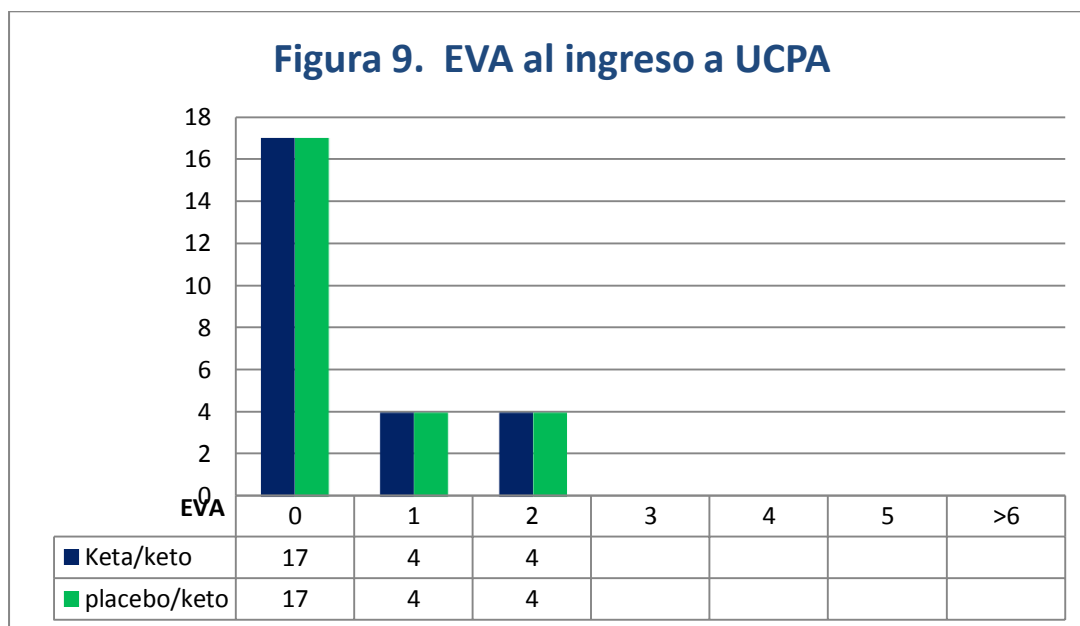


Figura 9. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio al ingreso a UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV

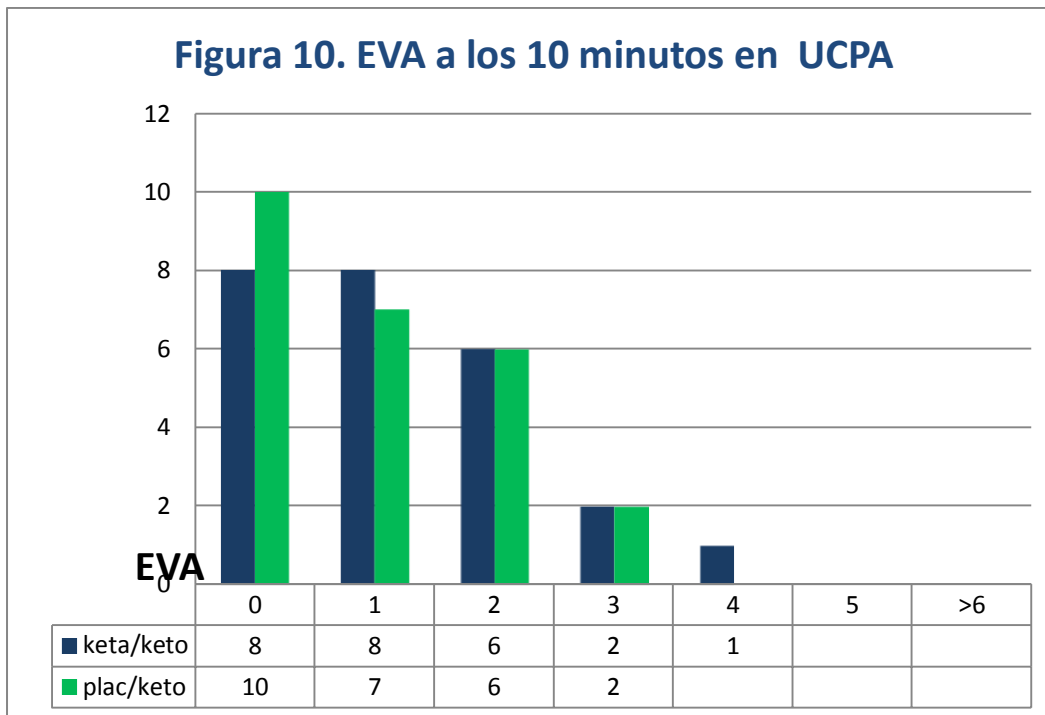


Figura 10. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio a los 10 min en UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV

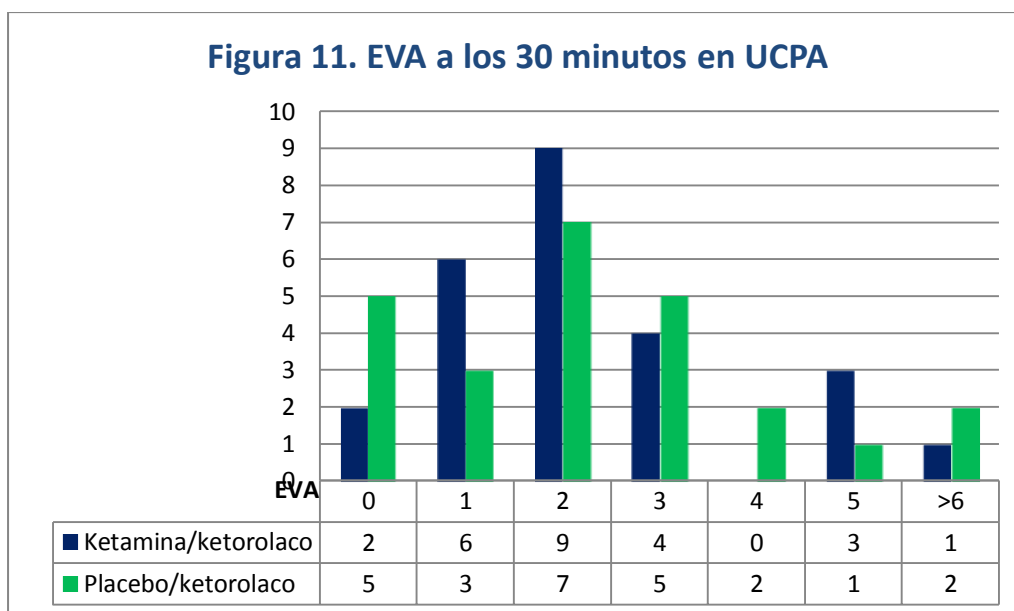


Figura 11. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio a los 30 minutos en UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV

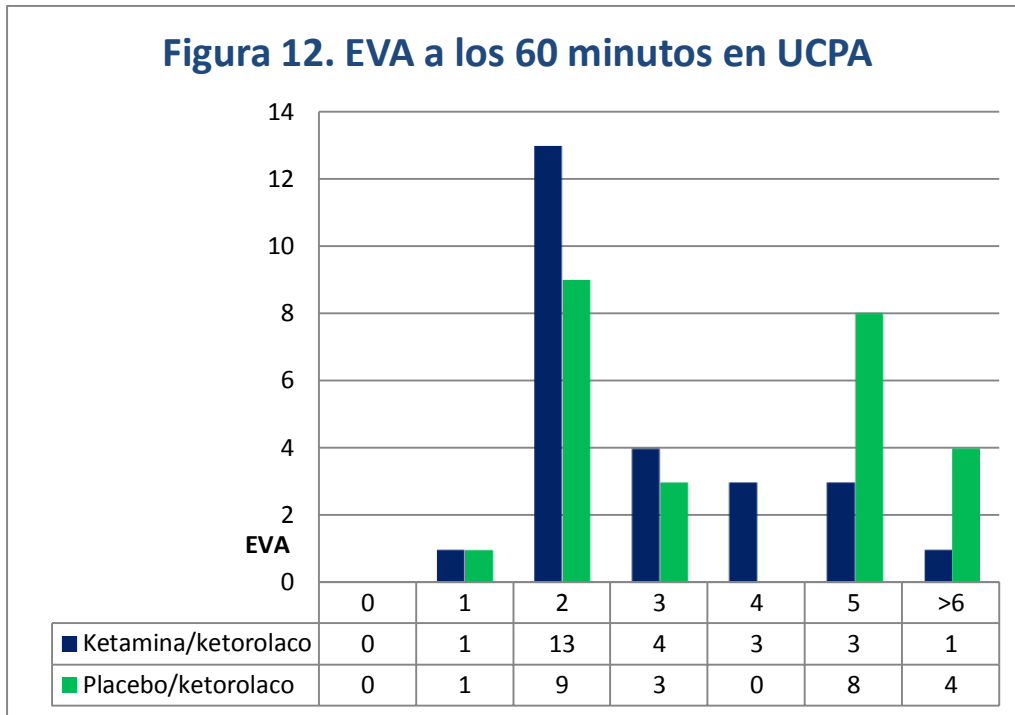


Figura 12. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio a los 60 min de estancia en UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV ( $p 0.068$ )

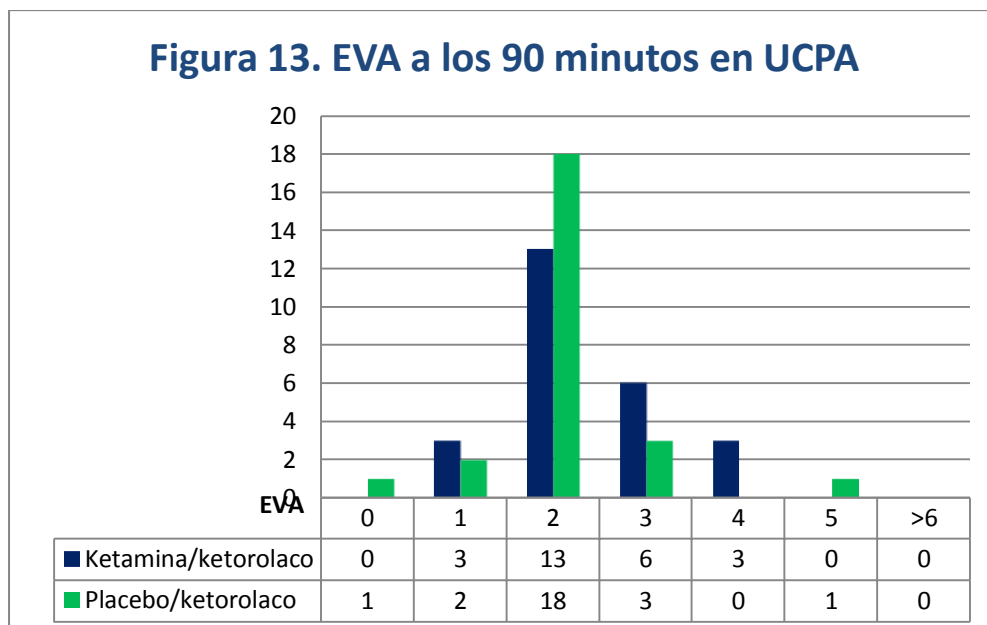


Figura 13. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio a los 90 minutos de estancia en UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV

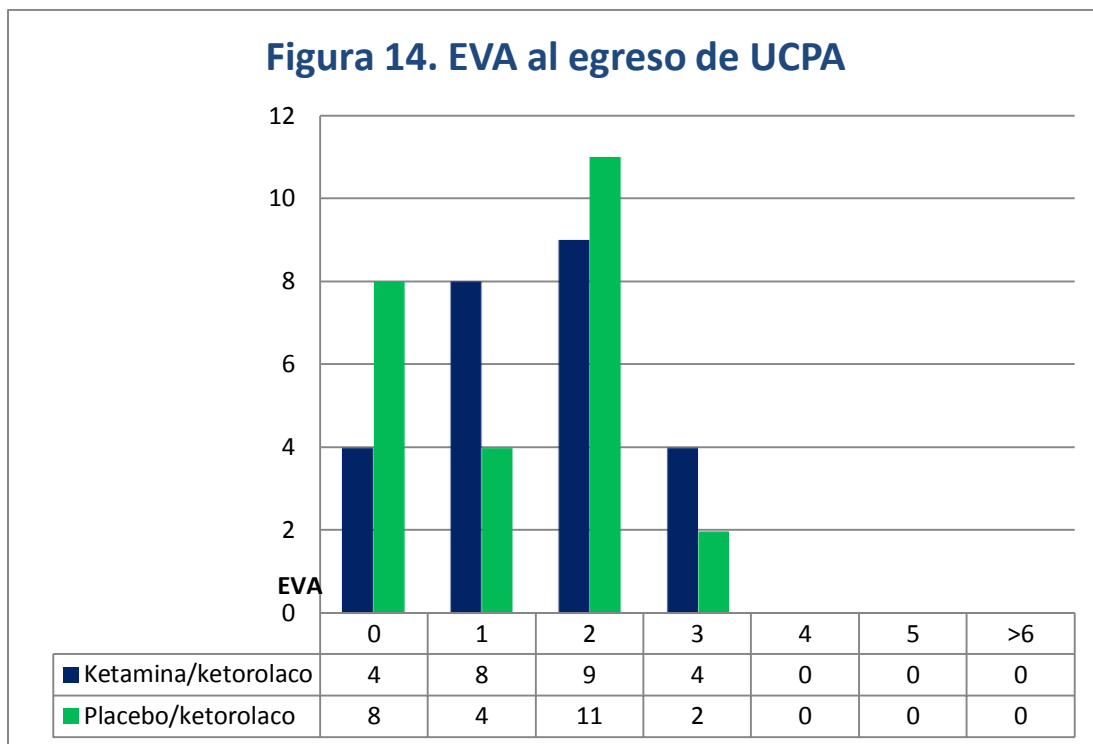


Figura 14. Valores de Escala Visual Análoga (EVA) de dolor postoperatorio al egreso de UCPA. (Azul) corresponde al grupo ketamina-ketorolaco IV y (verde) corresponde al grupo placebo-ketorolaco IV

Los valores de la escala visual análoga (EVA) de dolor fueron menores en el grupo que recibió ketamina-ketorolaco a los 30 y 60 minutos con respecto al grupo placebo-ketorolaco, aunque no se encontró diferencia estadística significativa ( $p = 1$  y  $p = 0.068$  respectivamente) (Figura 11,12), sin embargo la duración de la analgesia postoperatoria en el grupo ketamina-ketorolaco fue mayor que en el grupo placebo-ketorolaco.

También se encontró que los pacientes del grupo ketamina-ketorolaco retrasaron el momento de solicitar la primera dosis de analgésico respecto al grupo placebo-ketorolaco (40 min versus 70 min respectivamente). En cuanto al requerimiento de Tramadol de rescate el grupo placebo-ketorolaco recibió con mayor frecuencia dosis de rescate de Tramadol (15 pacientes) versus el grupo ketamina-ketorolaco (10 pacientes) y aunque la diferencia estadística no fue significativa la significancia clínica fue evidente (Tabla 2)

**Tabla 2. Requerimiento de Tramadol en los grupos de estudio**

	<b>REQUERIMIENTO DE TRAMADOL</b>
<b>Placebo-ketorolaco</b>	15
<b>Ketamina- ketorolaco</b>	10

**Tabla 2. Número de pacientes que requirieron Tramadol de rescate al presentar puntaje EVA mayor de 5 puntos**

Tampoco se reportaron efectos adversos ni se registraron episodios de malos recuerdos intraoperatorios y agitación en el despertar anestésico en ninguno de los grupos. El grado de satisfacción fue en general bueno en ambos grupos y no se evidenció diferencia entre ambos

## DISCUSIÓN

La analgesia preventiva con ketamina- ketorolaco IV administrada durante el transoperatorio de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB incrementó la duración de la analgesia postoperatoria en comparación con el grupo placebo-ketorolaco, además disminuyó el consumo analgésico de rescate con Tramadol IV, lo cual aunque no tuvo diferencia estadística significativa, si tuvo significancia clínica evidente.

Como sabemos el dolor postoperatorio que no recibe tratamiento adecuado se asocia a una mayor incidencia de efectos colaterales y complicaciones postquirúrgicas por lo que una adecuada analgesia brindada desde el periodo transanestésico beneficiaría ampliamente a estos pacientes <sup>(1,2)</sup>

La razón de estudiar el efecto analgésico de la ketamina en este tipo de cirugías se basó en que el daño a tejidos es delimitado y limitado al periodo intraoperatorio por lo que una dosis subanestésica de ketamina y de ketorolaco pudo ser suficiente para impedir la sensibilización central <sup>(9,10)</sup>

La ketamina es un fármaco utilizado desde hace mas de 50 años aunque en la actualidad su uso como inductor en anestesia general es bastante reducido debido al reporte de alucinaciones y pesadillas en el postoperatorio ha resurgido su uso como coadyuvante analgésico ya que a dosis bajas no se presentan este tipo de eventos como se demostró en este estudio de pacientes donde no se encontraron efectos adversos significativos. Similares resultados han sido publicados por Cabrera et al <sup>(1)</sup> quienes en una serie de 84 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica a quienes se administró dosis de ketamina intraoperatoria no tuvieron casos de pesadillas y alucinaciones reportadas en los 14 días posterior a cirugía y Kwock et al <sup>(5)</sup> que en una serie de 135 pacientes sometidas a cirugía laparoscópica tampoco reportan pesadillas y alucinaciones postoperatorias inmediatas

La ketamina es un neuromodulador con un mecanismo de acción múltiple, el mecanismo de acción más estudiado es aquel mediado por la unión con el

receptor NMDA lo cual suprime las respuestas nociceptivas al impedir la sensibilización central después de un estímulo nocivo<sup>(8, 12, 13,14)</sup>

La efectividad analgésica de la ketamina es discutible y polémica ya que en diversos estudios como el de Cabrera et al, Launo et al, Himmelseher et al<sup>(1,8, 24, 25)</sup> se ha demostrado su efectividad como analgésico postoperatorio mientras que en otros estudios como el de Park y Mendes<sup>(4,28)</sup> no se ha encontrado efectividad clínica como analgésico, esto probablemente sea relacionado a la diversidad en las dosis administradas, el momento de administración y la vía de administración. Esta discrepancia puede ser explicada por la diferencia en el potencial de diversos estímulos dolorosos de causar sensibilización<sup>(8,30)</sup>

En nuestro estudio la ketamina en dosis bajas (bolos de 0.25mg/kg y 0.125 mg/kg) demuestra ser adecuada y útil como coadyuvante analgésico en combinación con ketorolaco al aumentar el tiempo de duración de analgesia postoperatoria y disminuir la frecuencia de dosis de analgésicos de rescate en el periodo postoperatorio. También encontramos que la administración de ketamina-ketorolaco IV durante el transanestésico prolonga el tiempo para la administración del primer analgésico de rescate tal como Laskowski<sup>(2)</sup> lo reporta en su estudio

En conclusión el uso de ketamina IV transoperatoria puede ser una alternativa válida, eficaz y segura para lograr una buena analgesia postoperatoria, su uso ha demostrado el ahorro de opioides postoperatorios con la concomitante disminución de sus efectos adversos, sin embargo aun deben ser evaluados sus beneficios, indicaciones y estandarizar una vía de administración ideal ya que la vía optima no está aclarada hoy en día para obtener sus mejores beneficios en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.



## CONCLUSIONES

1. La administración de ketamina-ketorolaco IV durante el transanestésico de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB como tratamiento preventivo del dolor postoperatorio agudo no tiene efectos hemodinámicos severos en el transanestésico y postanestésico inmediato al compararse con el grupo placebo-ketorolaco
2. La duración de la analgesia postoperatoria en el grupo placebo-ketorolaco fue más corta en comparación con el grupo ketamina-ketorolaco
3. El grupo placebo-ketorolaco recibió con mayor frecuencia dosis de rescate a base de Tramadol en comparación con el grupo ketamina-ketorolaco y aunque no hubo diferencia estadística significativa, la significancia clínica fue evidente
4. La ketamina no tuvo efecto disociativo residual valorado a las 24 horas postoperatorias

## RECOMENDACIONES

Este estudio manifiesta la búsqueda de una alternativa más para mejorar la analgesia postoperatoria y con ello beneficiar a los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente al disminuir con esto la incidencia de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria ya que este es un tema primordial en la atención a la salud del paciente quirúrgico

En base a este estudio no se recomienda el utilizar de forma rutinaria la Ketamina como analgésico postoperatorio sin embargo puede considerarse su uso como coadyuvante en analgesia multimodal ya que incrementa el tiempo de requerimiento del primer analgésico y disminuye las dosis de rescate de otros analgésicos en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, sin embargo aún deben realizarse mayores investigaciones y estudiarse las verdaderas indicaciones de la ketamina, estandarizar sus dosis y vías de administración así como estudiar sus efectos adversos

## BIBLIOGRAFIA

1. Cabrera MC, Trujillo M, Cumsille MA, Schmied S, et al. Ketamina endovenosa preoperatoria mejora la analgesia postoperatoria de colecistectomías laparoscópicas. *Boletín El Dolor* 2006; 15:8-12
2. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2011; 58: 911-923
3. Ysasi A, Calderón E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2010; 17(4):190-195
4. Park SY, Kim SH, Noh JI, Lee SM, Kim MG et al. The effect of intravenous low dose ketamine for reducing postoperative sore throat. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59(1):22-26
5. López JM, Sánchez BC. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007; 1:45-65
6. Galindo M, Díaz NA, Rodríguez P, Manso FJ, Castro A. Premedicación con clonidina y ketamina intraoperatoria a bajas dosis en la colecistectomía laparoscópica ambulatoria. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* 2008; 55:414-417
7. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22:588-593
8. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102:211-220
9. González SF. Ketamina epidural en cirugía de hemiabdomen inferior. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2006; 3:145-150
10. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62(1):48-53
11. Vanderah TW. Fisiopatología del dolor. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1-12
12. Niesters M, Dahan A, Swartjes M, Noppers I, et al. Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers. *PAIN* 2011; 152:656–663

13. Dullenkopf A, Muller R, Dillmann F, Wiedemeier P, et al. An intraoperative pre-incision single dose of intravenous ketamine does not have an effect on postoperative analgesic requirements under clinical conditions. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:753-757
14. Persson J. The ketamine enigma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:453–455.
15. Swartjes SB, Morariu A, Niesters M, Aarts L, Dahan A. Nonselective and NR2B-selective N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists produce antinociception and long-term relief of allodynia in acute and neuropathic pain. *Anesthesiology* 2011; 115:165-174
16. Li-Hua H, Dong-Hua S. The ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly. The European Journal of Medical Sciences* 2011; 141:1-5
17. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *J Psychopharmacol* 2007; 21:259–271
18. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: Reevaluation of an old drug *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 957-964
19. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug?. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107(2):123-126
20. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomized, double blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008; 106: 1856-1861
21. Berti M, Baciarello M, Troglio R, et al. Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Curr Drug Targets* 2009; 10:707–715
22. Hala S, Abdel G. Descriptive analysis of postoperative psychomimetic side effects of subanesthetic dose of ketamine in surgical patients. *Journal of American Science* 2012; 8(7): 435-439

23. Persson J. Wherefore ketamine?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:455-460
24. Colin J, McCartney L, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385-1400
25. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70:727-738
26. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, et al. A Comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 1645-1650
27. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown J, Abdu W, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:639-646
28. Mendez FF, Luft A, Teloken C. Analgesia with low-dose S(+) ketamine in laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial: Research article. *J Anesthe Clinic Res* 2011; 2:1-4
29. Kartalov A, Trajkov D, Spiroski M, Nikolova TZ, Kuzmanovska B, et al. The effect of a small dose of ketamine on postoperative analgesia and cytokine changes after laparoscopic cholecystectomy. *Contributions Sec. Biol.Med. Sci* 2012; 33(1):217-229
30. Fletcher D. Ketamina. *EMC Anestesia-Reanimación* 2002; 28(3): 1-7

## Anexo 1:

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:

Expediente

Edad:

ASA:

MONITOREO DE SIGNOS VITALES PRE Y TRANSANESTÉSICOS:

	TENSIÓN ARTERIAL	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	OXIMETRIA DE PULSO	Et CO2
Ingreso a quirófano					
Intubación					
20 min post intubación (maniobra)					
25 min					
30 min					
50 min (maniobra)					
60 min					
90 min					

MONITOREO DE SIGNOS VITALES POSTANESTÉSICOS:

	TENSIÓN ARTERIAL	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	OXIMETRIA DE PULSO	Et CO2
Ingreso a UCPA					
10 min					
30 min					
60 min					
Egreso					

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR:

	Numérico (0-10)	Intensidad del dolor
Egreso de sala		
Ingreso a UCPA		
10 min		
30 min		
60 min		
90 min		
Egreso		

**Anexo 2:**

**ESCALA VISUAL ANALOGA DEL DOLOR**



### Anexo 3: Hoja de consentimiento informado

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MEXICO  
HOSPITAL GENERAL "DR. GUSTAVO BAZ PRADA"**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN CLINICA**

©

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:  
**"Comparación de la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada cuando se administra dosis analgésica de ketamina-ketorolaco IV vs placebo-ketorolaco IV durante el transoperatorio en el Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada I.S.E.M."**

El objetivo del estudio es: "Comprobar que al administrarse Ketamina-Ketorolaco IV durante el trananestésico se obtiene mejor calidad en la analgesia postquirúrgica que los pacientes que reciben Placebo-Ketorolaco IV al ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General "Dr. Gustavo Baz Prada"

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: La administración de una dosis de ketamina-ketorolaco IV o Placebo-Ketorolaco IV durante el acto anestésico dependiendo de la asignación al grupo que perteneceré.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconveniente, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio como son las siguientes: alucinaciones, mareo, náusea o vómito que son controlables con medicamentos que tenemos en el cuadro básico.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

El investigador responsable me ha dado la seguridad de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable: \_\_\_\_\_

Testigos \_\_\_\_\_