

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: COMPARACIÓN DE BAJAS DOSIS DE
KETAMINA EN BOLO E INFUSIÓN EN LOS REQUERIMIENTOS
POSTOPERATORIOS DE MORFINA**

Trabajo especial de grado que se presenta para optar al título de especialista en
anestesiología.

Cesar Augusto Gutiérrez Escandón

María Alexandra Materán Peña

Tutor: Gloria Carrillo.

Caracas, enero de 2015.

Tutor

Dra. Gloria Carrillo

Profesor asistente

Jefe de cátedra del servicio

Dra. Gloria Carrillo

Profesor asistente

Coordinador académico del postgrado

Dr. Domingo Khan

Profesor instructor por concurso

Asesor estadístico

Dr. Douglas Angulo

ÍNDICE

| | |
|--------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| MÉTODOS | 13 |
| ASPECTOS ADMINISTRATIVOS | 17 |
| RESULTADOS | 18 |
| DISCUSIÓN | 21 |
| CONCLUSIÓN | 25 |
| REFERENCIA | 27 |
| ANEXOS | 30 |

COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA: COMPARACIÓN DE BAJAS DOSIS DE KETAMINA EN BOLO E INFUSIÓN EN LOS REQUERIMIENTOS POSTOPERATORIOS DE MORFINA

Cesar Augusto Gutiérrez Escandón, CI 7628817. Sexo: masculino, E-mail: cagutierreze78@hotmail.com. Telf.: 0424-2865778/0212-6067239. Dirección: Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Curso de especialización en Anestesiología.

María Alexandra Materán Peña, CI: 19192092. Sexo: femenino, E-mail: marialex_0887@hotmail.com. Telf.: 0414-4140734/0212-6067239. Dirección: Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Anestesiología.

Tutor: Gloria Elena Carrillo Márquez, CI 5218791. Sexo: femenino, E-mail: carrillogloria@gmail.com. Telf.: 0412-3131377/0212-6067239. Dirección: Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Anestesiología.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de ketamina 0,1 mg/kg vs 0,2 mg/kg bolo y 2 mcg/kg/min vs 4 mcg/kg/min en infusión sobre los requerimientos postoperatorios de morfina. **Métodos:** estudio prospectivo, comparativo y aleatorio de 48 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica distribuidos en dos grupos K1 y K2, entre 18-60 años, ASA I-III. Recibieron ketamina intravenosa 0,1 y 0,2 mg/kg bolo previo a la incisión, seguido de infusión 2 y 4 mcg/kg/min respectivamente hasta cerrar la herida administrándose posteriormente morfina intravenosa 0,05 mg/kg. Se evaluó el dolor con la escala visual análoga y el número de rescates en 24 horas. **Resultados:** cambios estadísticamente significativos en la presión media del grupo K2 ($p = 0,001$) y el dolor fue menor en el grupo K1 a las 24 horas ($p = 0,035$). No se observó diferencias significativas en el resto de las variables medidas ni efectos adversos. **Conclusión:** El uso de las dosis de ketamina 0,1 y 0,2 mg/kg en bolo, seguido de 2 y 4 mcg/kg/min en infusión, fueron igualmente efectivas para disminuir los requerimientos de morfina tras colecistectomía laparoscópica. **Palabras clave:** Analgesia preventiva, ketamina, morfina, colecistectomía.

ABSTRACT

PREVENTIVE ANALGESIA: EFFECT OF SMALL DOSES OF KETAMINE IN MORPHINE REQUIREMENTS IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Objective: To compare the efficacy of ketamine 0.1 mg / kg vs. 0.2 mg/kg bolus and 2 mcg/kg/min vs. 4 mcg/kg/min infusion on postoperative morphine requirements. **Methods:** A prospective, comparative, randomized study of 48 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy on two K1 and K2 groups, 18-60 years, ASA I-III. Intravenous ketamine received 0.1 and 0.2 mg/kg bolus prior to incision, followed by infusion 2 and 4 mcg/kg/min respectively to close the wound subsequently administered intravenous morphine 0.05 mg/kg. Pain using the visual analogue scale and the number of rescues in 24 hours was evaluated. **Results:** Statistically significant changes in the mean pressure of the K2 group ($p = 0.001$) and pain was lower in the K1 group at 24 hours ($p 0.035$). No significant difference was observed in the rest of the variables measured or adverse effects. **Conclusion:** The use of ketamine 0.1 and 0.2 mg/kg bolus followed by 2 to 4 mcg/kg/min infusion, respectively, were equally effective in reducing morphine requirements following laparoscopic cholecystectomy. **Keywords:** Preventive analgesia, ketamine, morphine, cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

La analgesia preventiva (AP) es un tratamiento antinociceptivo que previene el establecimiento del procesamiento alterado de las aferencias sensitivas, lo que amplifica y cronifica el dolor postoperatorio, es por esto que en los últimos años ha evolucionado rápidamente como una alternativa en el manejo del dolor postoperatorio para el anestesiólogo ⁽¹⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

Está demostrado que un inadecuado manejo del dolor agudo postoperatorio se asocia a una mayor incidencia de complicaciones. Es por esto que en los últimos años se ha puesto especial énfasis en lograr un adecuado control analgésico luego de una cirugía, lo que a su vez permite realizar una mejor kinesiterapia respiratoria, una movilización más precoz y claramente una mejoría en el bienestar del paciente e incidencia de complicaciones postoperatorias ⁽²⁾.

El concepto de AP se origina en los estudios experimentales que consideran el estímulo dañino como el desencadenante de la sensibilización central. Dicho estímulo nocivo se ha interpretado como la incisión quirúrgica por algunos autores y como el procedimiento quirúrgico completo por otros. El dolor puede dividirse según su mecanismo de producción en nociceptivo, somático y neuropático.

El dolor somático puede ser un dolor intenso, punzante o sordo, fijo y continuo, que se exacerba con el movimiento y en ocasiones disminuye con el reposo; por su parte, el dolor neuropático se origina como consecuencia de una lesión o irritación neural. Persiste mucho después de desaparecer el hecho que lo originó y es un dolor quemante o penetrante. Los estímulos inocuos se perciben como dolorosos (alodinia).

El dolor nociceptivo es característico del dolor postoperatorio, aunque al estímulo quirúrgico lo sigue un estado inflamatorio, que también podría contribuir a la sensibilización central ⁽¹⁾.

La plasticidad del sistema nervioso central que se produce en respuesta a la lesión tisular puede contribuir al desarrollo de la persistencia de dolor post-operatorio. Muchas investigaciones se han centrado en los métodos para prevenir cambios neuroplásticos centrales que se producen a través de la utilización de la técnica de analgesia preventiva multimodal ⁽³⁾.

Estudios clínicos y las evidencias sugieren el importante rol en la modulación del dolor de los antagonistas n-metil de aspartato (NMDA). Estos agentes son potentes antihiperálgicos, tanto en animales como en humanos, potenciando la capacidad analgésica de los opioides y previniendo el desarrollo de la tolerancia por los mismos. La ketamina es el antagonista NMDA más efectivo y más estudiado ⁽⁴⁾.

La ketamina puede producir antinocicepción mediada por diversos mecanismos: antagonismo con los receptores NMDA, interacción con receptores μ a nivel espinal y activación de vías monoaminérgicas descendentes inhibitorias del dolor. La interacción de la ketamina sobre el receptor NMDA es más selectiva cuanto menor es la dosis empleada. Su administración mediante infusión intravenosa o epidural asociada a opiáceos permitiría reducir el consumo de estos y disminuir la intensidad del dolor postoperatorio, lo que sin duda, es una gran ventaja tanto por la reducción de efectos adversos como por el aumento de la seguridad, debido a que la cantidad de aferencias serían menores y su uso estaría asociado directamente a analgesia postoperatoria ^(2,5).

Dentro de las principales intervenciones quirúrgicas realizadas en el Hospital Universitario de Caracas (HUC), destacan las cirugías abdominales, siendo la colecistectomía por vía laparoscópica una de las más frecuentes con 322 casos para el año 2013. A pesar de ser éste un procedimiento poco invasivo causante de menor dolor postoperatorio, al ser comparado con otras intervenciones sigue teniendo relevante importancia el dolor causado por la misma.

La técnica anestésica más utilizada es la anestesia general, que ofrece mínima analgesia postoperatoria. Una alternativa lógica de terapia es la analgesia preventiva, la cual plantea el uso de fármacos previo a la incisión de la cirugía ⁽²⁾.

En vista de ser la ketamina un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, su uso intraoperatorio podría atenuar los fenómenos de tolerancia aguda a opiáceos e hiperalgesia, reducir sus requerimientos y prolongar la demanda de analgesia postoperatoria. Estudios recientes han demostrado que a dosis bajas durante el intraoperatorio de cirugía abdominal mayor, reduce las necesidades intraoperatorias de remifentanil y el consumo postoperatorio de morfina ⁽⁵⁾.

En el presente trabajo se plantea el siguiente problema: ¿Será la dosis mínima de ketamina 0,1mg/kg en bolo y 2 mcg/kg/min en infusión más eficaz que la dosis de 0,2 mg/kg en bolo y 4 mcg/kg/min en infusión sobre los requerimientos de morfina tras colecistectomía laparoscópica?

La investigación fué realizada en pacientes del Servicio de Cirugía del HUC planificados para colecistectomía laparoscópica electiva durante el periodo comprendido entre octubre 2013 y marzo 2014 a cargo de los residentes de tercer año del curso de especialización en anestesiología.

Justificación e importancia

El dolor postoperatorio es causante de numerosos efectos fisiopatológicos indeseables con aumento de la morbimortalidad y la necesidad de una adecuada analgesia, está actualmente fuera de toda discusión ⁽⁵⁾.

Se hace de vital importancia una adecuada analgesia postoperatoria evitando que se produzcan las reacciones fisiológicas a la lesión tisular y las reacciones autonómicas, psicológicas y conductuales que resultan de una experiencia molesta, sensorial y emocional indeseada además de lograr una movilización precoz y una rápida recuperación. La analgesia preventiva busca mantener un control de las variables responsables de la sensibilización central cuando no es posible utilizar otras técnicas de analgesia ⁽⁶⁾.

En el ambiente postoperatorio y de trauma, las causas principales asociadas a hiperalgesia son: la sensibilización del sistema nervioso y las inducidas por drogas, principalmente por opioides intraoperatorios. En ambos mecanismos están

implicados cambios moleculares a nivel neuronal, donde interviene el glutamato y sus receptores, principalmente el N-metil-D-aspartato. La activación de la nocicepción se manifiesta como consecuencia del trauma de los tejidos y de los nervios ⁽⁴⁾.

La atenuación de la tolerancia ocurre empleando ketamina a dosis bajas, con su uso a dosis subanestésicas puede reducirse también el consumo de opioides ⁽⁵⁾.

La colecistectomía laparoscópica es considerada el procedimiento de referencia para el tratamiento de la litiasis vesicular ⁽⁷⁾. En el Hospital Universitario de Caracas ésta constituye uno de los principales procedimientos quirúrgicos, tanto que para el año 2013 datos aportados por los 4 servicios de cirugía según estadística del área quirúrgica de la institución indican que fueron realizadas aproximadamente 322 intervenciones de este tipo. Esa alta frecuencia de cirugías laparoscópicas, lógicamente exige una técnica anestésica que garantice una adecuada prevención del dolor postoperatorio, esto motivó a los investigadores a plantearse el objetivo de dar respaldo al problema en estudio. Además la ausencia de investigaciones previas a nivel institucional que involucran a la ketamina en la analgesia preventiva, generó la inquietud por estudiar, investigar y plasmar este tema en el presente trabajo especial de grado.

El presente trabajo de investigación constituye un aporte positivo a la práctica anestésica diaria, ya que servirá como herramienta para un eficaz manejo del dolor postoperatorio.

Antecedentes

La idea de la posibilidad de prevenir la aparición de dolor y actuar sobre sus mecanismos fisiopatológicos antes que estos se manifiesten plenamente, fue expuesta oficialmente y por primera vez por Crile en una edición de la revista Lancet a principios del siglo XX. Durante décadas el dolor postoperatorio fue considerado "normal", beneficioso e incluso como un "signo valioso de alerta" ⁽⁸⁾.

Crile abogaba por la utilización de bloqueos nerviosos regionales junto con la anestesia general para prevenir la nocicepción intraoperatoria. El resurgir de este concepto vino asociado a diversos estudios experimentales sobre animales, iniciados por Woolf, con base en observaciones experimentales que indicaban que las intervenciones analgésicas eran más efectivas si incluían el periodo del estímulo dañino y no sólo el periodo posterior a él ⁽¹⁾.

Posteriormente otros estudios demostraron que la aplicación de técnicas antinociceptivas antes de la agresión resultaba eficiente en la reducción de la sensibilización central cuando se compararon con la aplicación de estas después del daño ⁽⁸⁾.

Existen dos términos en inglés que hacen referencia al mismo concepto: *preemptive analgesia*, que consiste en un tratamiento que se administra antes de la incisión quirúrgica y se mantiene durante la intervención para evitar un procesamiento sensitivo alterado que amplifica y cronifica el dolor postoperatorio. Se suele comparar la administración del mismo fármaco y la misma vía antes y después de la incisión. Por su parte, la *preventive analgesia* consiste en conseguir un efecto analgésico más duradero que el que se esperaría teóricamente tras la administración de un determinado fármaco en función de sus propiedades farmacológicas. Se puede comparar con otro tratamiento, con placebo o incluso con nada. Conceptualmente se utiliza el término analgesia preventiva para referirse conjuntamente a ambas ideas ⁽¹⁾.

En varios tipos de cirugías, tales como toracotomía, mastectomía y amputaciones, como también en pacientes de trauma es conocido el desarrollo de dolor persistente y crónico. La reducción de la sensibilidad central, como resultado de la administración de antagonistas de los receptores NMDA ha sido asociada con la prevención del dolor persistente. Existen evidencias que demuestran que la administración perioperatoria de bajas dosis de ketamina puede modular la hiperalgesia y mejorar la tolerancia por opioides ⁽⁴⁾.

Desde su síntesis por Stevens en 1962 y su introducción en la clínica por Corssen y Domino, la ketamina se ha venido utilizando cada vez menos como anestésico debido a la considerable incidencia de efectos adversos que tiene sobre

el sistema nervioso central (SNC), que llega a alcanzar el 12%. Por otra parte, la utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en los últimos diez años ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que a dosis subanestésicas puede ser administrado por vía oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos ⁽⁹⁾.

El uso de ketamina en cirugía laparoscópica ginecológica y en colecistectomía, ha demostrado tener beneficios ⁽²⁾.

La historia de la cirugía laparoscópica data de hace más de 1000 años. Abulkasim (936–1013 D.C.), médico árabe fue el primero en usar luz reflejada para inspeccionar el cuello uterino. Más tarde, Kelling observó por primera vez en 1902 los intestinos de una perra con el abdomen lleno de aire describiendo este procedimiento como “Celioscopía”. Goetz y más tarde Verees desarrollaron una aguja de insuflación con resortes para la administración de gas dentro del abdomen (neumoperitoneo), la cual es usada hasta hoy. Boesch en 1935, en su informe acerca de la laparoscopia mencionó “vistazos maravillosos de los genitales femeninos sin malformaciones” y “la exposición de órganos escondidos”. Con el avance de la tecnología y la tendencia a realizar una cirugía de mínima invasión ha dado lugar a que los cirujanos comiencen a desarrollar cambios en sus formas de abordaje en la mayor parte de las técnicas quirúrgicas, dando origen a la cirugía por vía laparoscópica, frecuentemente la que más se realiza en el mundo es la colecistectomía ⁽¹⁰⁾.

Marco teórico

Un componente importante en el cuidado postoperatorio es el manejo del dolor agudo postoperatorio (DAP). Sin embargo, se suele utilizar la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP): “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión” ⁽¹¹⁾.

Esta definición se aplica a dolor agudo, dolor canceroso y dolor crónico no canceroso. La IASP define el dolor agudo como un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad. Esto lo distingue del dolor crónico, el cual se define como el dolor que persiste a lo largo de periodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin una causa claramente identificable ⁽¹¹⁾.

Para medir la intensidad del dolor el método empleado con mayor frecuencia en muchos centros es la “Escala Visual Analógica” (VAS), ideada por Scott Huskinson en 1976, consiste en una línea de 10 centímetros que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa, se trata de una escala numerada del 0 al 10, donde 0 es ausencia y 10 la mayor intensidad, el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma ⁽¹²⁾.

El dolor agudo puede ser un síntoma útil, protector y que puede orientar al diagnóstico, su mecanismo generador es mono-factorial (p. ej., la lesión quirúrgica en el caso del dolor postoperatorio), generando una reacción vegetativa de tipo reactivo (taquicardia, polipnea, midriasis, sudor) y la repercusión psicológica suele ser la ansiedad ⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista neurofisiológico, las vías de conducción del dolor son bastante más complejas de lo que clásicamente se ha dicho. El esquema inicial de un sistema de transmisión del estímulo doloroso desde la periferia hasta el sistema nervioso central resultaba fácil de comprender y difícil de olvidar. Se sabe que hay una gran cantidad de estaciones intermedias que regulan, modulan e inhiben de manera fisiológica la conducción del estímulo doloroso a diferentes niveles. Sin embargo aunque sea inexacto, resulta útil recordar una serie de estructuras implicadas en el fenómeno doloroso desde el punto de vista fisiológico:

1. Sistema nociceptor periférico, fundamentalmente las terminaciones nerviosas libres A-delta y C cuyo cuerpo neuronal se encuentra en la:

- Neurona del ganglio raquídeo (primera neurona).
- Segunda neurona o neurona en la médula espinal, fundamentalmente a nivel de la sustancia gelatinosa en el asta dorsal medular.

2. Sistema de conducción ascendente, fundamentalmente el haz espinotalámico.
3. Neuronas de centros troncoencefálicos y corticales.
4. Sistemas de inhibición descendentes ⁽¹¹⁾.

Echevarría et al, en estudios preliminares han demostrado que el daño hístico provocado por la incisión quirúrgica genera la entrada continua de impulsos aferentes que modifican la nocicepción y dan origen a modulaciones patológicas, la sensibilización periférica (hiperalgesia) y la sensibilización central (alodinia). La intervención quirúrgica es un tipo de agresión premeditada que permite anticiparse a la aparición de dolor y actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos que lo originan antes que se manifiesten plenamente ⁽⁸⁾.

Una inadecuada analgesia asociada a la falta de control de la respuesta al estrés quirúrgico durante el periodo postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, puede desencadenar respuestas adversas de tipo hemodinámico, metabólico, inmunológico, alteraciones en la hemostasia y complicaciones respiratorias, las cuales comprometen aún más el curso postoperatorio de los pacientes ⁽⁵⁾.

Es por esto que en los últimos años se ha puesto especial énfasis en lograr un adecuado control analgésico en el postoperatorio inmediato el cual es definido como el tiempo transcurrido desde la salida de quirófano hasta las primeras 24 horas. La analgesia adecuada permite realizar una mejor terapia respiratoria, movilización precoz y consecuente mejoría en el bienestar del paciente con reducción de complicaciones postoperatorias. Los opioides endógenos y exógenos se unen a receptores específicos, siendo la morfina un potente agonista de los receptores opiáceos μ , es el fármaco de elección en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad severa, su dosificación se adapta fácilmente a todo tipo de paciente disminuyendo la presencia de efectos adversos ⁽¹³⁾.

La colecistectomía laparoscópica ha sido adoptada como el tratamiento de elección, el llamado “estándar de oro” para la colelitiasis. De 80 a 90% de las colecistectomías laparoscópicas son llevadas a cabo por esta vía en países desarrollados. La cirugía laparoscópica revolucionó la cirugía dadas las ventajas ya

conocidas que ésta tiene sobre la cirugía abierta. Sin embargo, los dos principales problemas que se presentan en el postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica son el desarrollo de náuseas y vómitos, y el dolor postoperatorio, siendo éstas las causas más frecuentes de ingreso, readmisión y convalecencia prolongada ⁽¹⁴⁾.

El uso de técnicas mínimamente invasivas no ha disminuido en forma satisfactoria la respuesta metabólica endocrina al trauma. Sin embargo, si ha reducido varias formas de respuesta inflamatoria (fase proteínica aguda, leucocitosis, IL6), así como algunas inmunofunciones. La ahora tan socorrida cirugía de corta estancia (también llamada fast track surgery), ha disminuido el periodo de convalecencia postquirúrgica y si a ello se le aúna un manejo efectivo del dolor resulta en mayor satisfacción del paciente, movilización temprana, estancia hospitalaria más corta y disminución de los costos ⁽¹⁴⁾.

Una alternativa lógica de la terapia es la analgesia preventiva, esto es el uso de fármacos previo a la incisión de una cirugía. Se ha evidenciado, tanto en laboratorio como en seres humanos, que luego del estímulo quirúrgico se producen fenómenos que tienden a mantener y a amplificar la respuesta sensitiva, conocidos como sensibilización central y periférica. La administración de fármacos antes de que estos fenómenos se establezcan disminuiría el dolor agudo postoperatorio. Se han estudiado varios tipos de técnicas y drogas, demostrando que tanto con bloqueos nerviosos con anestésicos locales, analgésicos no esteroideos (AINES) e inhibidores de receptores NMDA se logra obtener analgesia preventiva ⁽²⁾.

En particular, los inhibidores NMDA, específicamente la ketamina, la cual interacciona con múltiples sitios de unión entre ellos los receptores N-metil-D-aspartato y los receptores de glutamato (no-NMDA), los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos y los receptores monoaminérgicos y opioides. Además, se han descrito interacciones con canales iónicos dependientes de voltaje, como los canales de sodio y los canales de calcio tipo L. Todas estas interacciones pueden desempeñar un papel en las propiedades clínicas y farmacológicas de la ketamina. Sin embargo, el antagonismo con los receptores NMDA explica la mayor parte de sus

efectos analgésicos, de esta forma actuaría impidiendo la sensibilización central, logrando así una significativa disminución del dolor agudo postoperatorio ⁽²⁾.

Dosis bajas de ketamina se han definido como inferiores a 1mg/kg cuando se administra en bolo intravenoso y menor de 20 mg/kg/min cuando se administra en infusión continua ⁽⁵⁾.

Estudios revisados muestran que bajas dosis de ketamina administradas antes de la incisión en la piel y en infusión continua durante toda la cirugía disminuyen el dolor postoperatorio, reducen el consumo de morfina y retrasa la necesidad de administración de analgesia en los pacientes tras cirugía abierta renal. Esto confirma el efecto analgésico preventivo de la ketamina ⁽³⁾.

En procedimientos mínimamente invasivos, como cirugía laparoscópica, la ketamina ha demostrado ser efectiva, ya que la cantidad de aferencias serían menores y su uso estaría asociado a una mejoría de la analgesia postoperatoria ⁽²⁾.

Hipótesis

El uso de ketamina 0,1 mg/kg bolo y 2 mcg/kg/min infusión resulta más eficaz que la dosis 0,2 mg/kg bolo y 4 mcg/kg/min infusión para disminuir los requerimientos de morfina tras colecistectomía laparoscópica.

Objetivo general

Comparar la eficacia de ketamina 0,1 mg/kg vs 0,2 mg/kg bolo y 2 mcg/kg/min vs 4 mcg/kg/min infusión en requerimientos postoperatorios de morfina.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de cada grupo de estudio.

2. Evaluar los cambios hemodinámicos: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), a los 30 minutos del ingreso a sala de cuidados post-anestésicos, 1ra hora, 6 horas, 12 horas y 24 horas posteriores a la cirugía.
3. Determinar el grado de dolor postoperatorio a través de la escala visual análoga en cada grupo de estudio a los 30 minutos del ingreso a sala de cuidados post-anestésicos, 1ra hora, 6 horas, 12 horas y 24 horas posteriores a la cirugía.
4. Comparar el tiempo en el cual se produce el primer rescate de morfina en el postoperatorio y el número de rescates en las primeras 24 horas en cada grupo de estudio.
5. Identificar los efectos adversos del uso de opioides, como son la aparición de prurito, la presencia de náuseas y vómitos, retención urinaria y sedación durante el postoperatorio inmediato, en cada grupo.
6. Identificar los efectos adversos del uso de ketamina, como son las reacciones de emergencia (diaforesis, agitación psicomotora y alucinaciones).

Aspectos éticos

Los pacientes incluidos en este estudio, fueron visitados el día previo a la cirugía para conocer sus antecedentes personales y patológicos, además de suministrar información acerca de los medicamentos que serían implementados para controlar el dolor que se presenta como consecuencia de la intervención quirúrgica a la que fueron sometidos, los cuales han sido ampliamente utilizados para analgesia y anestesia en humanos.

En caso de presentar cualquier complicación eventual, asociada a la administración de los mismos tales como reacción de emergencia, prurito, depresión respiratoria, náuseas, vómito, retención urinaria, se les establecerán las medidas

necesarias para contrarrestar dichos síntomas siendo la prioridad en todo momento resguardar la seguridad y el confort del paciente.

La participación de los pacientes fue voluntaria, teniendo la opción de retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar, pudiendo negarse a responder cualquier pregunta. Los datos recolectados en esta investigación fueron confidenciales y solo utilizados para este fin.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y aleatorio.

Población y muestra

La población en estudio estuvo representada por todos aquellos pacientes que acudieron a los servicios quirúrgicos del Hospital Universitario de Caracas, programados para colecistectomía por vía laparoscópica durante un periodo de 6 meses comprendido entre octubre 2013 a marzo 2014.

Datos aportados por el departamento de estadística del HUC, evidenciaron un registro aproximado de 322 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica en el año 2013; en base a estos datos se seleccionó en forma aleatoria una muestra conformada por 48 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica. Se tomó como criterio de inclusión, edades comprendidas entre 18-60 años de edad, clasificados ASA I - III y de exclusión aquellos pacientes con consumo prolongado de analgésicos (mayor a 6 meses), alergia sospechada o conocida a las drogas a utilizarse, índice de masa corporal (IMC) superior a 30 y la negativa del paciente a la participación en el estudio.

Procedimientos

El día previo a la cirugía se realizó la visita preanestésica en la cual se evaluó al paciente de manera integral, por aparatos y sistemas aplicándose los criterios de inclusión y exclusión. Se explicó de forma sencilla, al paciente en qué consistía la analgesia preventiva con el uso de ketamina por vía endovenosa a dosis bajas, una dosis bolo y posteriormente una dosis de infusión, para así crear un ambiente de

confianza con el equipo de investigación a fin de consentir por escrito su participación en este estudio (ANEXOS 1 y 2).

El día de la cirugía se preparó la mezcla de solución bolo con ketamina a una presentación de 500mg/10cc (frasco ampolla), se tomó 2 cc de la misma (100mg) para ser diluido en 8cc de solución 0,9% en una inyectora de 10cc, quedando una concentración de 10mg/cc, de ésta se extrajo 1cc (10mg) para ser diluido nuevamente en 9cc de solución 0,9% quedando una concentración de 1mg/cc; para elaborar la mezcla de infusión endovenosa continua, se tomó un frasco ampolla de ketamina y se diluyó en 490cc de sol 0,9%, para un volumen total de 500cc, quedando una concentración de 1000mcg/cc.

Posteriormente en la sala preanestésica previa infiltración con anestésico local lidocaína 1%, se cateterizaron 2 vías periféricas con jelco calibre 18 o 20 gauge (G), procediéndose a la administración de 500cc de solución 0,9%, donde se cumplió la premedicación con Ranitidina 50mg, Dexametasona 8mg y Metoclopramida 10mg.

Una vez en quirófano, los pacientes fueron monitorizados con electrocardiografía de tres derivaciones, presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SatO₂) y capnografía (ETCO₂), por medio de un equipo multiparámetros marca Doctus IV, registrándose los datos demográficos en el instrumento de recolección (ANEXO 3).

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria simple mediante el método de la moneda en dos grupos de 24 pacientes cada uno, denominados grupo K1 y grupo K2. Seguidamente, previa preoxigenación del paciente durante 3 minutos, hasta alcanzar saturación del 100%, se procedió a la realización de la inducción anestésica intravenosa similar en ambos grupos que consistió en midazolam de 0,025-0,05mg/kg, fentanil 2mcg/kg, lidocaína 1% 1,5mg/kg, propofol 2-2,5mg/kg, vecuronio 0,08-0,1mg/kg, adicionalmente al grupo K1 se le administró ketamina 0,1mg/kg y al grupo K2 ketamina 0,2mg/kg. Después de un tiempo aproximado de 3 minutos fue abordada la vía aérea y una vez comprobada la correcta intubación del paciente, se conectó a una máquina de anestesia marca Drager Fabius con los

parámetros ventilatorios adecuados a su peso. El mantenimiento se realizó con Sevoflurane al 2-2,5 Vol % en una mezcla aire/Oxígeno 30/70% respectivamente.

Previo a la incisión quirúrgica se inició, una infusión continua endovenosa de ketamina a 2mcg/kg/min para el grupo K1 y 4mcg/kg/min para el grupo K2 con una bomba de infusión continua (BIC) marca Infusion Pump J&M, la cual se omitió al momento del cierre completo de la incisión quirúrgica, procediéndose a administrar una dosis de morfina 0,05mg/kg por vía endovenosa para continuar con la educación completa del paciente.

Al finalizar la cirugía, el paciente fue trasladado a la sala de cuidados postanestésicos (SCPA), allí un investigador ajeno al grupo de estudio al que pertenece el paciente registró las siguientes variables: FC, PAS, PAD, PAM así como también los efectos adversos al uso de ketamina y de opioides a los 30 y 60 minutos, luego en sala de hospitalización se registraron las mismas variables en las horas: 6, 12 y 24 posteriores a la cirugía.

La presencia de dolor fue evaluada con la escala análoga visual (EVA) en los siguientes momentos: 30 y 60 minutos en SCPA y 6, 12 y 24 horas en la sala de hospitalización, aquellos pacientes con una puntuación EVA mayor a 4 puntos, se les administró vía intravenosa 1mg de morfina dosis respuesta, hasta alcanzar un puntaje de EVA inferior a 4 puntos, registrándose el momento del primer rescate, dosis total de morfina administrada así como el número de rescates realizados en las primeras 24 horas.

Todos los datos fueron consignados en el instrumento de recolección diseñado para este propósito (ANEXO 3).

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Se determinó la normalidad de las variables continuas usando la prueba Shapiro-Wilks. Se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en la comparación de las variables continuas entre grupos y en el caso de las comparaciones dentro de éstos, se aplicó la prueba W de Wilcoxon.

La comparación de las variables nominales entre grupos, se basó en la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si se obtenía $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 11.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

A.- Materiales:

a.- Quirófanos, equipos de monitorización, máquinas de anestesia y equipos médicos del Hospital Universitario de Caracas.

b.- Drogas pertenecientes al Servicio de Unidosis del Servicio de Anestesiología.

c.- Computadoras.

B.- Humanos:

a.- Pacientes de las diferentes cirugías que fueron sometidos a colecistectomía por vía laparoscópica.

b.- Adjuntos y residentes de las diferentes cirugías del HUC.

c.- Adjuntos y residentes de la Cátedra- Servicio de Anestesiología del HUC.

d.- Personal de enfermería perteneciente al área de quirófano.

e.- Personal de enfermería perteneciente a la SCPA.

f.- Personal del Servicio de Unidosis.

C.- Financiamiento:

a.- Propio e institucional.

RESULTADOS

En relación a las características demográficas expresadas en la **tabla 1**, la edad no fue significativa ($p = 0,697$), el tiempo quirúrgico fue superior en el grupo K1 respecto a K2 sin diferencias estadística ($p = 0,727$), la proporción de sujetos según sexo fue mayoritariamente mujeres, sin diferencias estadísticas entre grupos y sexo masculino ($p = 0,699$), la disposición de pacientes según el criterio ASA tampoco varió entre grupos ($p = 0,386$), solo el IMC resultó estadísticamente significativo ($p = 0,002$) siendo superior en el grupo K2 respecto a K1.

En la **tabla 2**, se resumen los requerimientos de anestésicos, evidenciándose que el uso de opioide fue mayor en el grupo K2 que en el grupo K1 sin diferencia estadística significativa ($p = 0,406$).

En cuanto al uso de ketamina, fue el doble en K2 que en K1 con diferencia estadística ($p = 0,002$), la concentración de infusión también fue 2 veces superior en K2 que en K1 con diferencia estadística ($p = 0,001$), mientras que la morfina al cierre no varió estadísticamente entre los grupos ($p = 0,200$).

Al comparar los cambios de la frecuencia cardíaca según los grupos y el seguimiento plasmados en la **tabla 3**, no se evidenció diferencia significativa entre las medias de frecuencia cardíaca en los momentos evaluados, aunque en todo momento éstos fueron mayores en el grupo K2.

Al evaluar los cambios dentro de cada grupo tomando como referencia los 30 minutos, se evidenció que en el grupo K1 solo hubo diferencia entre los 30 minutos y 24 horas con disminución de la frecuencia cardíaca, en el resto de las evaluaciones a pesar que hubo disminución ésta no fue estadísticamente significativa; en el caso del grupo K2, hubo cambio entre los 30 minutos respecto a las mediciones posteriores: 6, 12 y 24 horas, en todos los casos se registraron disminución de la frecuencia cardíaca.

En cuanto a los cambios en la PAS (**tabla 4**), no hubo diferencia entre ambos grupos, al evaluar las diferencias intra-grupales, en el caso de K1, hubo cambios entre 30 minutos cuando se comparó con la primera hora ($p = 0,045$), también hubo

cambios entre los 30 minutos respecto a las 12 y 24 horas, con disminución de la PAS; en el grupo K2, también hubo disminución de la PAS a partir de las 6 horas.

En el caso de la PAD demostrados en la **tabla 5** no se evidenciaron diferencias inter-grupales, ni intra-grupales.

En cuanto a la PAM (**tabla 6**), hubo cambios significativos entre los grupos en todos los momentos, estando aumentada PAM en el grupo K2 respecto a K1; en cuanto a las diferencias dentro de cada grupo: en el K1, hubo cambios estadísticamente significativos en la reducción de ésta respecto a los 30 minutos, a excepción del intervalo 30 minutos a 12 horas ($p = 0,088$); en el grupo K2, hubo disminución de la PAM a partir de las 6 horas, solo entre los 30 minutos y 1 hora, no hubo disminución estadísticamente significativa ($p = 0,057$).

Por otra parte, al evaluar el dolor (**tabla 7**), solo hubo diferencia significativas a las 24 horas, siendo el grupo K1 el que manifestó menos dolor, al valorar las diferencias intra-grupales, en el grupo K1 la mayoría de los pacientes manifestaron dolor leve-moderado y al cabo de 24 horas la mitad manifestó sin dolor y dolor leve, tanto en el grupo K1 como en K2.

En la **tabla 8**, se observa que ningún paciente manifestó efectos adversos al uso de las drogas.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la salida del quirófano y la administración del primer rescate con morfina, este periodo fue similar en ambos grupos ($p = 0,763$); en cuanto al tiempo del primer requerimiento en SCPA fue menor en K1 con media 44 minutos y desviación estándar 15 minutos, respecto a K2 con media 79 minutos y desviación estándar 27 minutos sin diferencia estadística ($p = 0,238$). Con respecto al número de pacientes que ameritó rescates en sala de recuperación para el grupo K1 fue de 15 pacientes, lo cual representó un 62.5%, mientras que para el grupo K2 fue 16 pacientes (66.7%), sin diferencias estadísticas ($p = 0,763$).

La dosis de morfina administrada fue similar en ambos grupos, tanto para el grupo K1 como para el grupo K2 la media fue de 3mg ($p = 0,527$).

Con respecto al número de rescate durante las 24 horas, la mayoría usó 1 rescate, sin diferencias entre grupos ($p = 0,616$).

Al evaluar los efectos adversos producidos por opioides, se evidenció en el grupo K1 un 16,7% y en el grupo K2 12,5%, ambos representados por náuseas y prurito, sin diferencias estadísticas ($p = 0,429$); no hubo manifestación de efectos adversos por el uso de la ketamina, como tampoco complicaciones derivadas del procedimiento en general.

DISCUSIÓN

La analgesia preventiva con ketamina disminuyó el dolor postoperatorio de colecistectomías laparoscópicas. Además aminoró el consumo de morfina endovenosa como analgésico de rescate.

La razón de estudiar el efecto preventivo de la ketamina en colecistectomía laparoscópica, se basó en que la injuria de tejidos fue muy bien delimitada y definida en el periodo intraoperatorio.

Cabrera M. y col. demostraron que dosis bajas de ketamina endovenosa son suficientes para evitar la remodelación neuronal a nivel del asta posterior e impedir el fenómeno de sensibilización central, explicándose así la razón del fracaso de bajas dosis de ketamina en el preoperatorio de cirugías con mayor injuria tisular ^(2,15).

Aunque muchos fármacos han demostrado la evidencia del beneficio analgésico preventivo, existen tratamientos que probablemente pueden prevenir el desarrollo de la excitabilidad central teniendo mayor beneficio. La ketamina es un antagonista del receptor de NMDA, por lo cual es considerado una opción interesante para este propósito ^(16, 17).

Dahl y col. en su artículo publicado en el año 2000, no demostraron diferencia en el dolor postoperatorio de histerectomías abdominales utilizando ketamina ⁽¹⁸⁾.

En cuanto a las variables demográficas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, a pesar de esto, se observó que el número de mujeres dentro de la muestra estudiada fue mayor en ambos grupos y el tiempo quirúrgico fue mayor en el grupo K1, siendo este último el que presentó menor ponderación en la escala análoga visual de dolor.

Por otra parte se evidenció en los requerimientos anestésicos un mayor consumo de opioide en el grupo K2 cuando se comparó con el grupo K1, debido a que los pacientes del grupo K2 presentaron mayor peso, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Existen resultados contradictorios en la literatura sobre el efecto de analgesia preventiva de la ketamina. Muchos estudios han documentado un efecto analgésico preventivo, pero otros no han podido demostrar este mismo ⁽³⁾. En una revisión sistemática cualitativa del papel de los antagonistas del receptor de NMDA en la analgesia preventiva, la ketamina produjo un significativo beneficio analgésico en el 58% de los estudios ⁽¹⁹⁾.

Con respecto a los cambios hemodinámicos, Harsimran Singh et al. estudiaron la intensidad del dolor comparando cuatro grupos con dosis de 1mg, 0,75mg, 0,5mg y placebo, encontrando un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardiaca en el grupo que recibió la dosis mayor de ketamina ⁽¹⁷⁾; en este estudio se evaluó la intensidad del dolor comparando las variables hemodinámicas entre el grupo K1 y K2 no evidenciándose diferencia estadísticamente significativa intergrupales, a pesar de que la frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo K2, sin embargo al realizar mediciones intra-grupales se evidenció una diferencia estadísticamente significativa de la frecuencia cardiaca en los momentos evaluados, con respecto al grupo K1 ocurrió a los 30 minutos y a las 24 horas, mientras que en el grupo K2 se encontró diferencia significativa entre los 30 minutos y las horas 6, 12 y 24.

Por otra parte, Aysasi et al. hallaron que los parámetros hemodinámicos como frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica permanecieron estables durante todo el periodo de estudio sin diferencias estadísticamente significativas ⁽⁵⁾, similar a lo observado en el presente estudio donde no hubo diferencia en cuanto a presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Sin embargo cuando se realizaron comparaciones intra-grupales se encontró que en el grupo K1 hubo cambios a los 30 minutos cuando se comparó con la hora 1, 12 y 24 con disminución de la presión arterial sistólica, en el grupo k2 también hubo disminución de la presión arterial sistólica a partir de la sexta hora. Con respecto a la tensión arterial media hubo cambios significativos inter-grupales en todos los momentos evaluados, siendo superior en el grupo k2 respecto al k1.

La ketamina parece menos eficaz cuando se administra después de un estímulo quirúrgico, características como el momento del tratamiento, vía de administración, el bloqueo aferente insuficiente, el uso de opioides durante la cirugía, la intensidad del estímulo nocivo, parecen ser factores importantes responsables de la falta de evidencia de los efectos preventivos ⁽³⁾.

El presente estudio demostró que la administración endovenosa de dosis baja ketamina antes de la incisión quirúrgica, tiene un efecto preventivo contra el dolor postoperatorio y reduce la necesidad de opioides durante las primeras 24 horas después de la colecistectomía laparoscópica, resultado compatible con lo encontrado por Parikh Beena y col. donde pequeñas dosis de ketamina administradas antes de la incisión en la piel y como infusión continua durante toda la cirugía disminuyeron el dolor postoperatorio, el consumo de morfina y demoran la petición de analgesia en los pacientes tras cirugía abierta renal. Esto confirma el efecto preventivo analgésico de la ketamina ⁽³⁾.

De igual modo Harsimran Singh et al. evidenciaron que la ketamina tiene un papel definitivo en la reducción del dolor postoperatorio y la necesidad de analgésicos en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Por otra parte dosis menores de 0,5 mg/kg están desprovistas de efectos adversos y cambios hemodinámicos siendo óptima para la analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ⁽¹⁷⁾.

La dosis ideal es otra área de controversia, debido a la alta afinidad de la ketamina para los receptores de NMDA, se ha observado que mientras menor es la dosis, la interacción con los receptores NMDA de la ketamina es más selectiva ⁽³⁾.

En la investigación el esquema de dosificación para la administración de ketamina se calculó utilizando publicaciones farmacocinéticas variables para alcanzar una concentración plasmática de aproximadamente 60 ng/ml, que se encuentra en la pequeña gama de concentraciones conocidas para contrarrestar la hiperalgesia mientras que produce efectos secundarios mínimos ⁽²⁰⁾.

Varios estudios han demostrado que la administración de una dosis baja de ketamina no disminuyó los requerimientos analgésicos en la recuperación ^(21,22). Sin

embargo, Dahl et al. estudiaron pacientes sometidas a histerectomía abdominal, donde se comparó la administración de 0,4 mg/Kg endovenoso de ketamina antes y después de la cirugía con un grupo control, en sus resultados no encontraron diferencias en el consumo de analgésicos mientras que el dolor fue menor en el grupo postoperatorio tratado con ketamina durante la primera hora ⁽¹⁸⁾. Por el contrario, Minegaux et al. compararon la misma dosis de ketamina antes y después del procedimiento con un grupo control en cirugías traumatológicas, observaron que el consumo de morfina aumento un 50% a las 24 y 48 horas en el grupo control no siendo así en los pacientes tratados con ketamina, aunque sin diferencias entre los grupos ⁽²³⁾. Así mismo, existen otros estudios como el de Adam F. et al. en el cual administraron a dos grupos dosis de 0,15 mg/Kg de ketamina por vía endovenosa a pacientes sometidas a mastectomía radical, a unos en el inicio, mientras que a otros al final de la cirugía evidenciando un mayor consumo de morfina en el grupo de administración previo a la cirugía durante las dos primeras horas, siendo no estadísticamente significativas las diferencias encontradas en cuanto a la intensidad del dolor ⁽²⁴⁾.

En la presente investigación en cuanto a la evaluación del dolor, solo hubo diferencia significativa a las 24 horas, siendo el grupo K1 el que manifestó menos dolor.

Al evaluar los efectos adversos producidos por opioides, se evidenció en el grupo K1 un 16,7% y en el grupo K2 12,5%, ambos representados por náuseas y prurito, sin diferencias estadísticas significativas ($p = 0,429$); no hubo manifestación de efectos adversos por el uso de la ketamina, como tampoco complicaciones derivadas del procedimiento en general.

Chandrakantan et al. encontraron que la incidencia de los efectos secundarios asociados a la morfina, tales como prurito, náuseas y vómitos disminuyeron. Por otra parte, no encontraron ningún efecto psicomiméticos relacionados con la ketamina. La incidencia global de los efectos adversos sobre el SNC en pacientes que reciben dosis bajas de ketamina es aproximadamente 10% y está relacionada con la dosis. Las dosis grandes (> 2 mg/kg endovenoso) y la administración rápida (> 40 mg/min)

predisponen a estos efectos secundarios mientras que son escasos con velocidad de infusión a menos de 2,5 mg/kg/min o alrededor de 200-300 mg/24 horas ⁽²⁵⁾.

En un estudio realizado por Launo C. y cols. se utilizó una dosis baja, en pacientes bajo anestesia general, sin premedicación con benzodiazepinas, sin observarse ningún efecto adverso. Es interesante notar que el mayor riesgo se encuentra en pacientes sedados quienes no han recibido benzodiazepinas, mientras que en los pacientes sometidos a anestesia general, la incidencia es muy baja e independiente de la premedicación con benzodiazepina ⁽²⁶⁾.

CONCLUSIÓN

El uso de las dosis de ketamina 0,1 mg/kg bolo seguido de 2 mcg/kg/min en infusión y 0,2 mg/kg bolo seguido de 4 mcg/kg/min en infusión fueron igualmente efectivas para disminuir los requerimientos de morfina tras colecistectomía laparoscópica. Aun cuando el grupo K1 presentó una disminución significativa de la puntuación de EVA.

RECOMENDACIONES

Realizar estudios similares con una muestra más amplia.

Realizar nuevos estudios comparando la analgesia de la ketamina con otros analgésicos a dosis equipotentes y sin los efectos adversos de los opioides.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a la Cátedra de Anestesiología del HUC y al cuerpo docente del postgrado de Anestesiología, en especial a la Dra. Gloria Carrillo y al Dr. José Potente por su apoyo brindado durante toda la investigación.

A los servicios de cirugía general del HUC por su colaboración en la realización de este trabajo.

Al cuerpo de residentes de Anestesiología del HUC por su apoyo general al tomar las muestras para la realización de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Saéz Pedroviejo. Revisión: efecto de la analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anest Rean* 2012; 59:43-50.
2. Cabrera María Colina. Ketamina endovenosa preoperatoria mejora la analgesia postoperatoria de colecistectomías laparoscópicas. *Bol El Dolor* 2006; 15: 8-12.
3. Parikh Beena et al. Preventive analgesia: effect of small dose of ketamine on morphine requeriment after renal surgery. *Journal of Anaesth Clinical Pharm* 2011; 27: 485-8.
4. Aguilar Larrea María Belén. Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. *Rev El Dolor* 2010; 53: 30-32.
5. Ysasi A, calderón E. efecto de la dosis baja de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17: 190-195.
6. Hidalgo José et al. Microdosis de ketamina en la prevención del dolor postoperatorio. *Rev de Ciencias Médicas* 2005; 9:1561-3194.
7. Pinto Francis. Colecistectomía laparoscópica con ligadura del conducto y la arteria cística mediante el bisturí armónico. *Rev Ven Cir* 2009; 62: 16-22.
8. Echevarria Ana. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Rev Cub de Anest y Reanimación* 2012; 11: 37-47.
9. López Millán J. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 1: 45-65.
10. Ríos Rafael. Anestesia laparoscópica en procedimientos ginecológicos. *Rev Mex de Anest* 2010; 53: 548- 553.
11. Muñoz J.M manual del dolor agudo postoperatorio. Edit. Ergon 2010; pág. 5-6.
12. Serrano A. et al. Valoración del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 94-108.
13. Álvarez Y. et al. Farmacología de los opioides. *Adicciones* 2005; 17: 2.

14. Ramírez A. et al. Eficacia analgésica de morfina versus parecoxib en pacientes postoperados de colecistectomía por vía laparoscópica. *Anest. Med (Mex)* 2011; 56 (2): 73-78.
15. Behdad et al. Preemptive use of ketamine on post operative pain of appendectomy. *Korean J Pain* 2011 September; Vol. 24, No. 3: 137-140.
16. Kaveh Behaeen et al. Analgesic Effect of Low Dose Subcutaneous Ketamine Administration Before and After Cesarean Section. *Iran Red Crescent Med J.* 2014 March; 16(3): e15506.
17. Harsimran S. et al. Preemptive analgesia with Ketamine for Laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* October-December 2013. Vol 29. Issue 4.
18. Dahl W. et al. Does Ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures. *Anesth Analg* 2000; 90:1419-22.
19. Shekoufeh B. et al. Analgesic Effects intravenous ketamine during spinal anesthesia in pregnant women undergone cesarean section; a randomized clinical trial. *Anesthesiology and pain medicine* 2013, 3 (2).
20. Laskowski Kevin et al, A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2011, 58:911-923.
21. Bazin V. et al. Effects of perioperative intravenous low dose of ketamine on postoperative analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:47-52.
22. Apfel C. Postoperative nausea and vomiting. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 17th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2736.
23. Menigaux C. et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-35.
24. Adam F. et al. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 444- 7.

25. Chandrakantan A. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107(Suppl 1): i27-40.
26. Launo C. et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: *Minerva Anestesiol* 2004;70:727-38.

ANEXO 1

Fecha: ____/____/____

Hoja de información al paciente

En caso de usted aprobarlo, será incluido(a) en un proceso de estudio donde, luego de la administración de anestesia general recibirá una dosis bolo y una dosis de infusión de un medicamento llamado ketamina, como técnica de control de dolor que estará presente como consecuencia de la intervención quirúrgica a la que será sometido(a), tal cual como se le fue informado(a) durante la visita preanestésica realizada por el anestesiólogo asignado al caso el día anterior a la intervención. De esta manera se podrá determinar las ventajas y desventajas de su utilización así como la dosis más efectiva como analgesia preventiva para el control del dolor postoperatorio.

De igual manera en caso de presentarse cualquier complicación eventual asociado a la administración del medicamento como persistencia del dolor en la herida operatoria, sensación de náuseas, vómitos, se le administrarán los medicamentos necesarios para contrarrestar esos síntomas siendo la prioridad en todo momento el resguardo de su seguridad y de su confort.

Los datos recolectados en esta investigación son confidenciales y solo se utilizarán para este fin.

Su participación es voluntaria y usted puede retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar. Puede negarse a responder cualquier pregunta. Puede realizar cualquier pregunta que desee al investigador.

Firma del paciente

Firma del investigador

ANEXO 2

Consentimiento informado

Yo, _____,

C.I. N° _____ de _____ años de edad, he leído y comprendido el contenido de la hoja de información al paciente participante del trabajo especial de grado denominado: **COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: COMPARACIÓN DE BAJAS DOSIS DE KETAMINA EN BOLO E INFUSIÓN EN LOS REQUERIMIENTOS POSTOPERATORIOS DE MORFINA**, aclarando todas las dudas que he tenido al respecto en forma satisfactoria.

Me han sido explicados y entiendo los riesgos y beneficios que conlleva mi participación en dicho estudio. Entiendo igualmente que mi participación en la presente investigación es voluntaria y que puedo manifestar en cualquier momento mi decisión de retirarme de la misma, sin que esto afecte de ninguna manera la calidad del tratamiento médico-quirúrgico al cual voy a ser sometido(a). Los datos recolectados serán tratados con la más absoluta confidencialidad, y no podrán ser divulgados fuera del contexto científico para el cual fue diseñado el presente estudio.

Con mi firma certifico que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria sin presiones de ningún tipo y que mi participación se realizará el día _____. Además reconozco recibir una copia del presente **CONSENTIMIENTO** y de la hoja de información correspondiente.

| | Nombre | Firma | Fecha |
|--------------------------|--------|-------|-------|
| Participación voluntaria | | | |
| Investigador responsable | | | |
| Testigo | | | |

ANEXO 3

Instrumento de recolección de datos

COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: COMPARACIÓN DE BAJAS DOSIS DE KETAMINA EN BOLO E INFUSIÓN EN LOS REQUERIMIENTOS POSTOPERATORIOS DE MORFINA.

| | |
|--------|-------|
| Edad: | ASA: |
| Peso: | Sexo: |
| Talla: | IMC: |

Hora de inicio de acto quirúrgico: _____ Hora de finalización de acto quirúrgico: _____

Dosis de opioide en periodo de inducción: _____

Dosis bolo de ketamina **0,1 mg/kg** _____ **0,2 mg/kg** _____

Dosis de infusión de ketamina **2 mcg/kg/min** _____ **4 mcg/kg/min** _____

Dosis de morfina al momento del cierre de la herida quirúrgica: _____

| Parámetros | 30 min PO | 1 hora PO | 6 horas PO | 12 horas PO | 24 horas PO |
|------------------|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|
| FC | | | | | |
| TAS/TAD | | | | | |
| TAM | | | | | |
| EVA | | | | | |
| Efectos adversos | | | | | |

En caso de ser afirmativo anote el número de rescates de morfina en SCPA: _____

Primer rescate (cuanto tiempo, minutos u horas, después de la salida de qx) _____

Numero de rescates en 24 horas: _____

Complicaciones/observaciones: _____
_____.

TABLA 1

**VARIABLES DEMOGRAFICAS. PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. MEDIAS, DESVIACIONES ESTANDARES Y
PORCENTAJES. SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Variables | K1 | | K2 | | p |
|--------------------------|------------|-------|------------|-------|----------|
| N | 24 | | 24 | | - |
| Edad (años) | 42 ± 10 | | 41 ± 11 | | 0,697 |
| IMC (kg/m ²) | 22,6 ± 3,3 | | 26,3 ± 2,9 | | 0,002 |
| Tiempo quirúrgico (min) | 100 ± 33 | | 96 ± 35 | | 0,727 |
| Sexo | | | | | 0,699 |
| Masculino | 5 | 20,8% | 3 | 12,5% | |
| Femenino | 19 | 79,2% | 21 | 87,5% | |
| ASA | | | | | 0,386 |
| I | 11 | 45,8% | 14 | 58,3% | |
| II | 13 | 54,2% | 10 | 41,7% | |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Edad, IMC y tiempo quirúrgico expresado como media ± desviación estándar

TABLA 2

**REQUERIMIENTOS DE ANESTÉSICOS. PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. MEDIAS Y DESVIACIONES ESTANDARES.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Variables | K1 | K2 | p |
|----------------------|-----------|------------|----------|
| N | 24 | 24 | - |
| Opioide (mg) | 136 ± 27 | 143 ± 29 | 0,406 |
| Ketamina (0,1 mg/kg) | 6,6 ± 1,2 | 14,0 ± 2,5 | 0,002 |
| Infusión (2 µg/kg) | 132 ± 24 | 280 ± 49 | 0,001 |
| Morfina cierre (mg) | 3,3 ± 0,6 | 3,5 ± 0,6 | 0,200 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Valores expresados como media ± desviación estándar

TABLA 3

**CAMBIOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA (Lpm). PACIENTES POST
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA. MEDIAS Y DESVIACIONES
ESTANDARES. SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Seguimiento | K1 | | K2 | | p |
|-------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Media | Desv. típ. | Media | Desv. típ. | |
| 30 minutos | 75 | 13 | 79 | 12 | 0,320 |
| 1 hora | 72 | 8 | 76 | 9 | 0,147 |
| 6 horas | 69 | 6 | 73 | 10 | 0,156 |
| 12 horas | 70 | 8 | 72 | 10 | 0,381 |
| 24 horas | 68 | 7 | 71 | 8 | 0,158 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Comparaciones dentro de cada grupo:

En grupo K1:

30 min vs 1 hora: $p = 0,290$

30 min vs 6 horas: $p = 0,055$

30 min vs 12 horas: $p = 0,201$

30 min vs 24 horas: $p = 0,039$

En grupo K2:

30 min vs 1 hora: $p = 0,161$

30 min vs 6 horas: $p = 0,007$

30 min vs 12 horas: $p = 0,005$

30 min vs 24 horas: $p = 0,002$

TABLA 4

**CAMBIOS DE LA PAS (mmHg). PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. MEDIAS Y DESVIACIONES ESTANDARES.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Seguimiento | K1 | | K2 | | p |
|-------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Media | Desv. típ. | Media | Desv. típ. | |
| 30 minutos | 126 | 12 | 126 | 11 | 0,949 |
| 1 hora | 120 | 9 | 125 | 13 | 0,126 |
| 6 horas | 121 | 10 | 122 | 12 | 0,719 |
| 12 horas | 119 | 10 | 120 | 12 | 0,790 |
| 24 horas | 117 | 8 | 121 | 12 | 0,226 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Comparaciones dentro de cada grupo:

En grupo K1:

30 min vs 1 hora: p = 0,045

30 min vs 6 horas: p = 0,068

30 min vs 12 horas: p = 0,016

30 min vs 24 horas: p = 0,003

En grupo K2:

30 min vs 1 hora: p = 0,561

30 min vs 6 horas: p = 0,013

30 min vs 12 horas: p = 0,007

30 min vs 24 horas: p = 0,022

TABLA 5

**CAMBIOS DE LA PAD (mmHg). PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. MEDIAS Y DESVIACIONES ESTANDARES.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Seguimiento | K1 | | K2 | | p |
|-------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Media | Desv. típ. | Media | Desv. típ. | |
| 30 minutos | 71 | 10 | 77 | 9 | 0,949 |
| 1 hora | 69 | 10 | 75 | 10 | 0,126 |
| 6 horas | 69 | 8 | 74 | 9 | 0,719 |
| 12 horas | 69 | 8 | 73 | 10 | 0,790 |
| 24 horas | 69 | 7 | 75 | 7 | 0,226 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Comparaciones dentro de cada grupo:

En grupo K1:

30 min vs 1 hora: $p = 0,651$

30 min vs 6 horas: $p = 0,324$

30 min vs 12 horas: $p = 0,400$

30 min vs 24 horas: $p = 0,455$

En grupo K2:

30 min vs 1 hora: $p = 0,360$

30 min vs 6 horas: $p = 0,045$

30 min vs 12 horas: $p = 0,134$

30 min vs 24 horas: $p = 0,209$

TABLA 6

**CAMBIOS DE LA PAM (mmHg). PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. MEDIAS Y DESVIACIONES ESTANDARES.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Seguimiento | K1 | | K2 | | p |
|-------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Media | Desv. típ. | Media | Desv. típ. | |
| 30 minutos | 86 | 10 | 98 | 11 | 0,001 |
| 1 hora | 82 | 10 | 95 | 11 | 0,001 |
| 6 horas | 81 | 9 | 92 | 10 | 0,001 |
| 12 horas | 82 | 9 | 89 | 9 | 0,001 |
| 24 horas | 81 | 10 | 93 | 10 | 0,001 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Comparaciones dentro de cada grupo:

En grupo K1:

30 min vs 1 hora: p = 0,013

30 min vs 6 horas: p = 0,021

30 min vs 12 horas: p = 0,088

30 min vs 24 horas: p = 0,020

En grupo K2:

30 min vs 1 hora: p = 0,057

30 min vs 6 horas: p = 0,004

30 min vs 12 horas: p = 0,001

30 min vs 24 horas: p = 0,017

TABLA 7

**EVALUCIÓN DEL EVA. PACIENTES POST COLECISTECTOMIA
LAPAROSCÓPICA. NÚMEROS ABSOLUTOS.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA - HUC.
OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| EVA | 30 min | | 1 hora | | 6 horas | | 12 horas | | 24 horas | |
|-----------|--------|----|--------|----|---------|----|----------|----|----------|----|
| | K1 | K2 | K1 | K2 | K1 | K2 | K1 | K2 | K1 | K2 |
| Sin dolor | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 2 | 10 | 4 | 12 | 5 |
| Leve | 14 | 13 | 14 | 14 | 16 | 19 | 14 | 9 | 12 | 19 |
| Moderado | 9 | 11 | 7 | 10 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Severo | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Comparación entre grupos en cada momento:

30 min: $p = 0,539$

1 hora: $p = 0,317$

6 horas: $p = 0,169$

12 horas: $p = 0,115$

24 horas: $p = 0,035$

Comparación dentro de cada grupos entre momentos:

En grupo K1:

30 min vs 1 hora: $p = 0,635$

30 min vs 6 horas: $p = 0,005$

30 min vs 12 horas: $p = 0,001$

30 min vs 24 horas: $p = 0,001$

En grupo K2:

30 min vs 1 hora: $p = 0,763$

30 min vs 6 horas: $p = 0,042$

30 min vs 12 horas: $p = 0,003$

30 min vs 24 horas: $p = 0,001$

TABLA 8

**COMPARACIÓN DE INDICADORES ANESTÉSICOS. PACIENTES POST
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA. MEDIAS, DESVIACIONES
ESTANDARES Y PORCENTAJES. SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
HUC. OCTUBRE 2013 – MARZO 2014.**

| Variables | K1 | | K2 | | P |
|---------------------------|-----------|--------|-----------|--------|----------|
| N | 24 | | 24 | | - |
| Efectos adversos | | | | | n/a |
| Si | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| No | 24 | 100,0% | 24 | 100,0% | |
| Rescate de morfina | | | | | 0,763 |
| Si | 15 | 62,5% | 16 | 66,7% | |
| No | 9 | 37,5% | 8 | 33,3% | |
| Tiempo de SCPA | 44 ± 15 | | 79 ± 27 | | 0,238 |
| Dosis de morfina en SCPA | 3 ± 1 | | 3 ± 2 | | 0,527 |
| Rescate den 24 horas | | | | | 0,616 |
| 1 | 12 | 80,0% | 12 | 75,0% | |
| 2 | 3 | 20,0% | 3 | 18,8% | |
| 3 | 0 | 0,0% | 1 | 6,3% | |
| Efectos adversos OP | | | | | 0,429 |
| No | 20 | 83,3% | 21 | 87,5% | |
| Nauseas | 4 | 16,7% | 2 | 8,3% | |
| Prurito | 0 | 0,0% | 1 | 4,2% | |
| Efectos adversos ketamina | | | | | n/a |
| Si | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| No | 24 | 100,0% | 24 | 100,0% | |
| Complicaciones | | | | | n/a |
| Si | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| No | 24 | 100,0% | 24 | 100,0% | |

Fuente: instrumento de recolección de datos.