UNIVERSIDAD MÉDICA "JOSÉ ASSEF YARA"

CIEGO DE ÁVILA.

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ"

Eficacia del uso de la ketamina preoperatoria como método analgésico en pacientes colecistectomizados.

Autora: Dra. Yaima Santamaría Concepción.

Ciego de Ávila. 2015

UNIVERSIDAD MÉDICA "JOSÉ ASSEF YARA"

CIEGO DE ÁVILA.

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ROBERTO RODRÍGUEZ"

MORÓN.

Eficacia del uso de la ketamina preoperatoria como método analgésico en pacientes colecistectomizados.

Trabajo de Terminación de Residencia para optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.

Autora: Dra. Yaima Santamaría Concepción.

Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral.

Tutor: Dra. Niury Sunderland Tallón.

Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor asistente. Master en Urgencias Médicas.

Asesor: Dr. Daiyan Martin Chaviano.

Especialista de Primer Grado en Neurocirugía y Medicina General Integral. Profesor instructor.

CIEGO DE ÁVILA. 2015

"La alegría está en la lucha, en el esfuerzo, en el sufrimiento que supone la lucha y no en la victoria."

Mahatma Gandhi

DEDICATORIA.

A mis padres y mis suegros por su ayuda y apoyo en todo momento.

A mi esposo Dr. Daiyan Martín Chaviano. Por amarme y comprenderme.

A todos mis profesores.

AGRADECIMIENTOS.

El informe final del Trabajo de Terminación de Residencia marca la culminación de una etapa que se inició cuatro años antes. Esta investigación no es el producto del trabajo de una sola persona sino del aporte conjunto de un colectivo que ha estado junto a mí en todo momento y a los que extiendo mi agradecimiento.

A todos mis profesores, por sus consejos y sobre todo su ayuda incondicional en todo momento.

Un fraternal abrazo para mis compañeros de residencia, quienes me han acompañado durante este difícil período.

A buenos amigos que desde lejos me apoyaron: Suilan y Edgar.

A todos: GRACIAS

Dra. Yaima Santamaría Concepción.

RESUMEN.

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado y controlado en el Hospital Universitario “Roberto Rodríguez” en el período comprendido de enero 2011 hasta enero 2015, en pacientes sometidos a cirugía para realizar colecistectomía y que ingresaron en el Servicio de Cirugía. El *universo* estuvo representado por todos los pacientes anunciados de forma electiva, quedando la *muestra* conformada por aquellos que cumplan con los criterios de inclusión establecidos para la investigación. Para el análisis de los datos se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables categóricas. Además, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias en variables cuantitativas para el caso de que las variables no sigan una distribución normal. El promedio de edad en el estudio fue de 41 años y en ambos grupos predominó el sexo femenino. El mayor número de pacientes fue clasificado dentro del Grupo 1 según la ASA. El tiempo quirúrgico promedio fue de 50 minutos. La TAS, TAD y la FC se mantuvieron estables en ambos grupos. Los valores de la EVA fueron significativamente menores en el grupo que recibió ketamina. Se encontró de forma significativa, una disminución en el consumo de analgésicos, por parte de aquellos pacientes tratados con ketamina. La mayoría de los pacientes estudiados para ambos grupos alcanzó un Grado de sedación 0. Dentro de los principales efectos adversos no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos. Otros efectos adversos vistos las náuseas y los vómitos.

Palabras Claves: Analgesia. Ketamina.

ÍNDICE.

Introducción 1

Marco Teórico 7

Diseño metodológico 34

Análisis y discusión de los resultados 43

Conclusiones 56

Recomendaciones 57

Referencias bibliográficas 58

Anexos …… 68

INTRODUCCIÓN.

El hombre desde siempre ha tratado de evitar el dolor, manejarlo de alguna manera, para llegar finalmente a suprimirlo. Así desde tiempos remotos hasta nuestros días se han desarrollado diferentes técnicas y los recursos farmacológicos se han perfeccionado y son de gran importancia en el tratamiento del dolor. (1,2).

Los restos “humanos" que se extrajeron de excavaciones prehistóricas muestran diferentes patologías como abscesos dentarios y fracturas expuestas, manifestaciones indudables dolorosas de esos seres y la obtención de la victoria contra él. (1).

Los primeros intentos por aliviar el dolor humano comenzaron 3000 a.c en las civilizaciones asentadas a orillas del Tigris y el Éufrates los que usaban narcóticos vegetales, como la adormidera, la mandrágora y el cannabis, que se cultivaba en Persia o en la India. También en la cultura egipcia eran utilizados. En la Isla de Creta fue venerada la diosa de la Adormidera, quien en su corona tiene el pericarpio (parte de la semilla) del opio con efectos sedante y analgésico. (1)

El dolor es un complejo fenómeno de respuestas neurofuncionales, subjetivas e individuales a un estímulo, donde influyen factores emocionales, personalidad, aspectos socioculturales, así como la experiencia previa del paciente al dolor. El dolor agudo es una compleja constelación de sensaciones displacenteras y expresiones emocionales asociadas al daño tisular, ya por estimulación nociva (inflamación) o por lesión directa (ruptura mecánica o estiramiento). Se asocia a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales en conjunto provocados por estímulos nocivos a nivel de la piel, estructuras somáticas superficiales y profundas o viscerales, disfunción muscular o visceral. (1,2)

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio (DPO) es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la

posibilidad potencial de producir el DPO, por sí mismo, complicaciones. Así se presentan los cambios rápidos en las respuestas de los pacientes, que se manifiestan por manifestaciones sistémicas. Además, el control adecuado del dolor agudo postoperatorio implica una disminución de la estancia hospitalaria y por tanto, de los costos. Desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbimortalidad. (3)

Hasta el momento, con el fin de resolver este complejo problema, numerosas técnicas y drogas se han investigado. Sin embargo, a pesar de los avances en la fisiopatología, farmacología de los analgésicos y el desarrollo de técnicas efectivas para el control del dolor postoperatorio, muchos pacientes experimentan una apreciable disconformidad en cuanto a este tema se refiere.

El anestesiólogo, en calidad de analgesiólogo, es uno de los especialistas más indicados para aplicar las técnicas necesarias para el control del dolor postoperatorio, por sus conocimientos en farmacología de los analgésicos, de las drogas usadas intra-operatoriamente, así, como de las vías del dolor y su interrupción (4).

Cada vez se impone con más fuerza la doctrina que avala que la elección del método de alivio del dolor postoperatorio debe ser balanceada, combinándose diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos. Cuando dichos elementos se combinan es posible emplear dosis más pequeñas y así minimizar los efectos colaterales. En esto se basa la llamada **“analgesia balanceada o multimodal”**, con ventajas superiores al empleo de una sola droga especialmente cuando tienen sitios y mecanismos diferentes de acción (5).

Otro concepto, el de **“analgesia preventiva”** sugiere que la administración de opioides y/o anestésicos locales antes de la cirugía pudieran reducir la descarga inducida por las fibras C asociadas con la incisión y por su intermedio, la intensidad del dolor postoperatorio. El término analgesia preventiva fue introducido para enfatizar el hecho de que la sensibilización central es inducida por aferencia nociva pre y postoperatoria y se ha usado para describir la reducción de la intensidad del

dolor postoperatorio, el uso de analgésicos o ambos, más allá de la duración de la acción clínica de la droga preventiva que se emplee con dicho fin. (6)

En diversos países los anestesiólogos se han abocado al manejo del dolor agudo postoperatorio y se han creado Unidades de Dolor Agudo (UDA). Desde hace aproximadamente 20 años, en España se implementan a partir del año 2000. Estas unidades, cuyo objetivo principal es el tratamiento y el alivio del dolor agudo postoperatorio, nacen no sólo por razones humanitarias sino para mejorar la calidad asistencial, repercutiendo en un beneficio de la salud. (3)

La analgesia peri operatoria pretende evitar la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica. La analgesia postoperatoria debe realizarse en todos los períodos:

- Postoperatorio inmediato (primeras 24 horas).
- Postoperatorio mediato (24-72 horas).
- Postoperatorio tardío (mayor de 72 horas).

En los momentos actuales se cuenta con un gran abanico de posibilidades terapéuticas para tratar el dolor en cada una de esas fases. A pesar de que las técnicas quirúrgicas han mejorado, en muchos casos no se realiza un adecuado control del dolor postoperatorio, lo que conlleva un incremento de la estancia en el hospital y predisponer a complicaciones (4).

La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como, por ejemplo:

- Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).

- Opioides vía endovenosa con sistemas de analgesia controlada por el paciente (PCA), la cual puede ser empleada en previo entrenamiento del paciente más AINES y/o bloqueos.

- Epidurales continúas con bombas de infusión o en bolos más AINES.

- AINES y opioides por vía endovenosa.

- Epidurales donde se combinan anestésicos locales y adyuvantes como opioides, bloqueantes de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), benzodiacepinas, agonistas alfa 2 adrenérgicos entre otros.

- Infiltración de campo con anestésicos locales más AINES y/o opioides. (7,8)

El descubrimiento de señales sensoriales generados por el daño tisular durante la cirugía puede provocar un prolongado y persistente estado de excitabilidad en las neuronas del Sistema Nervioso Central (Windup), al mismo tiempo son activados los receptores N- Metil D- Aspartato (NMDA) importantes en mantener la excitabilidad del Sistema Nervioso Central(SNC), lo que dio lugar a buscar analgésicos adecuados que utilizados previo al trauma quirúrgico eviten el fenómeno Windup y antagonicen los receptores NMDA, este es una amina exitatoria que se especula que actúa sobre receptores opioides, la ketamina puede actuar como antagonista en estos receptores. (9,10)

La ketamina, anestésico general considerado como un anestésico disociativo, ya que los sujetos que la reciben parecen disociarse de su ambiente, único miembro de este grupo de fármacos actualmente disponible en Estados Unidos, con excelentes propiedades amnésicas y produce una profunda analgesia somática, además potente a concentraciones plasmáticas subanestésicas. La analgesia puede ser debida a una interacción entre los receptores de ketamina y los opioides en el SNC. La tolerancia cruzada entre la ketamina y los opioides sugiere un receptor común para la analgesia inducida por la ketamina, la teoría de los receptores de los opioides se sostendría aún más por la reversión de los efectos de la ketamina con la naloxona. (11)

Se puede alcanzar analgesia después de dosis subanestésicas de ketamina entre 0,2 a 0.5 mg/kg EV y se afirma que la analgesia es mayor para el dolor somático que para el visceral. Durante el trabajo de parto se puede lograr analgesia sin afectar el

neonato. También puede ser utilizado por vía espinal o epidural produciendo analgesia sin depresión de la ventilación. Se ha comprobado que su uso preoperatorio disminuye el dolor postoperatorio, cuando es comparado con pacientes que no recibieron ketamina, demostrándose por prestigiosos autores que los efectos de la analgesia preventiva fueron alcanzados. (11,12)

El tratamiento del dolor postoperatorio requiere una atención muy especial dada las importantes repercusiones que tiene en la correcta recuperación del paciente tras la intervención quirúrgica. Así, evitar este tipo de dolor debe ser uno de los objetivos prioritarios de todo el personal médico, evaluando los diferentes tratamientos en virtud de la gran diversidad de variables y factores incidentes que van a influir en el dolor postoperatorio.

Sobre la base de estos planteamientos y la experiencia obtenida en las investigaciones realizadas en Cuba, se puede definir el siguiente **problema científico:** ¿Cómo contribuir al alivio del dolor posoperatorio en los pacientes colecistectomizados?

Novedad científica: El aporte principal de esta investigación es la comparación del uso de la ketamina preoperatoria en el control del dolor, con respecto al uso de otros analgésicos, estudio no realizado en el hospital hasta el presente. Con este estudio se obtiene una información científica útil en un tema controversial para esclarecer la utilidad de este fármaco.

Además, el trabajo presenta una revisión actualizada de importantes fuentes de información sobre los elementos teóricos relacionados con la fisiopatología del dolor posoperatorio y su comportamiento en estos enfermos que contribuye en el aumento de los conocimientos existentes sobre el tema.

Objetivo General: Aplicar un protocolo de tratamiento con ketamina preoperatoria para el control del dolor postoperatorio de los pacientes colecistectomizados.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar la muestra según variables demográficas.
2. Identificar y clasificar el estado físico de los pacientes al momento de la cirugía.
3. Determinar el promedio del tiempo quirúrgico utilizado.
4. Describir el comportamiento de la tensión arterial sistólica, diastólica, así como la frecuencia cardíaca, durante el transoperatorio.
5. Describir como se comportó el dolor posoperatorio de los pacientes según la Escala Visual Analógica.
6. Identificar el consumo de otros analgésicos en el posoperatorio.
7. Precisar el grado de sedación de los pacientes.
8. Identificar los principales efectos adversos que aparecen durante el posoperatorio inmediato.

En consecuencia, se plantea como **hipótesis científica:**

Si se aplica un protocolo de tratamiento con ketamina en bajas dosis a los pacientes colecistectomizados, entonces se contribuye al alivio del dolor postoperatorio.

MARCO TEÓRICO.

El dolor es un síntoma que ha acompañado al hombre a lo largo de su evolución, en general es una señal de alarma que avisa a quien lo padece que su salud no está bien. Cada vez con mayor frecuencia se están realizando procedimientos quirúrgicos a pacientes de diferentes edades con muy variados diagnósticos. El anestesiólogo entre sus funciones, se encarga de aliviar el dolor perioperatorio y el dolor crónico.

El interés que despertaban estas cuestiones en el mundo antiguo tiene su reflejo en la literatura clásica. En el sitio de Troya, Homero (149 a.n.e.) cuenta como Patroclo trataba los heridos desmenuzando sobre ellos una raíz amarga y calmante con lo que se aliviaban los dolores. (1)

En el Primer Simposio Internacional de Dolor, donde se acordó organizar la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Se definió este síntoma como: "una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o potencial de algún tejido que se describe en términos de tal daño". (13)

Entre 1930 y 1945 se produjeron avances significativos en el tratamiento del dolor. El cirujano francés Leriche fue el primero en identificarlo como un estado patológico, en su clásico libro The Surgery of Pain. A partir de ese momento el bloqueo simpático con procaína se difundió con fines diagnósticos y terapéuticos para el control del dolor. (14)

El médico John Bonica, anestesiólogo, considerado el padre del tratamiento del dolor, fue testigo de los estragos de la Segunda Guerra Mundial. Intentando manejar a estos pacientes con diversas lesiones en el Madigan Army Hospital, Bonica concluye que los problemas dolorosos complejos requieren un aporte extraordinario de experiencia y conocimiento, mucho más del que puede poseer un solo individuo. Concibe, entonces, el concepto de estrategia multi e interdisciplinaria para el manejo del dolor, aplicando este método a sus pacientes. (1)

Es de destacar que en Cuba en 1945 se realizó por primera vez la técnica epidural lumbar con catéter por el Dr. Martínez Curbelo, uno de los primeros médicos cubanos que escogió a la anestesiología como su profesión y especialidad, descubrió la técnica de la anestesia epidural continua por vía lumbar que revolucionó

en su momento el arte de los procederes neuroaxiales de la segunda mitad del Siglo XX no solo aportando un procedimiento eficiente, seguro y de aplicación en todos los procederes anestésico-quirúrgicos de larga duración en abdomen inicialmente y que hoy día se extiende a procederes torácicos y hasta cardiovasculares, sino que sentó las bases de la factibilidad de la analgesia continua en todo tipo de dolor agudo y crónico, somático ó neurovascular, incluidos los tratamientos analgésicos paliativos de los dolores por cáncer. (15)

En 1980 se crea la FEDELAT- Federación Latinoamericana de Asociación del Dolor, la cual es encargada de proponer normas y protocolos para el manejo del dolor, adaptadas para países latinoamericanos.

En 1998, el Consejo Americano de Especialidades Médicas (ABME, por sus siglas en inglés) reconoció a la Medicina del Dolor como una especialidad médica derivada de las neurociencias. Sin embargo, dada la afinidad de la anestesiología con la Medicina del Dolor, no es de sorprendernos que sean anestesiólogos los que tratan a enfermos con dolor crónico en diversas latitudes. (16)

Dolor postoperatorio.

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica y la segunda, por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y sensibilizar los nociceptores. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos principalmente, los mecanorreceptores A6 (mielínicos) y los receptores C polimodales (amielínicos). Ambos tienen un umbral alto de activación. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, pero también la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores, o lo que es lo mismo, disminuye su umbral de activación. En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias como las prostaglandinas, potasio, bradicininas, sustancia P, péptido asociado al gen de la calcitonina e histamina. (17)

Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros que tienen capacidad para producir fenómenos de transcripción de genes, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su habilidad para transmitir la señal dolorosa (17,18).

Junto con el fenómeno de sensibilización periférica, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas de la asta posterior de la médula espinal y es a lo que se denomina fenómeno de ***Wind-up.*** Esta sensibilización central se produciría por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinapsis del asta posterior, de neurotransmisores, fundamentalmente sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, dando lugar a una despolarización de la neurona y por el flujo mantenido de neurotransmisores, el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana de la neurona disminuya de manera importante su umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas de la asta posterior. En este proceso interviene también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel (19).

El control de estos dos fenómenos fisiológicos, sensibilización periférica y central, son el objetivo que se busca en la clínica para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio. (20).

Consecuencias del dolor postoperatorio.

Sistema respiratorio.

La anestesia general y el inadecuado control del dolor postoperatorio dan lugar a una serie de cambios en la función pulmonar: Disminución del Volumen Tidal, aumento de la frecuencia respiratoria, reducción de la capacidad vital o reducción del volumen de reserva residual funcional, lo que clínicamente se traduce en un aumento de la frecuencia de atelectasias y acúmulo de secreciones bronquiales favoreciendo la aparición de hipoxemia, neumonías y fracaso respiratorio. Hay múltiples trabajos que demuestran que la anestesia combinada, junto con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, tratamiento del dolor adecuado y fisioterapia respiratoria precoz es fundamental para disminuir de forma significativa las complicaciones pulmonares en el postoperatorio inmediato. (21)

Sistema cardiovascular.

El dolor produce aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial y de la contractilidad miocárdica, por lo tanto, se aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento adecuado del dolor postoperatorio disminuye la actividad del sistema simpático, la isquemia miocárdica y la inestabilidad hemodinámica. Por otra parte, la mayor rapidez para iniciar la deambulación que proporciona la analgesia postoperatoria adecuada disminuye el riesgo de trombosis venosas. Los bloqueos del neuroeje para analgesia producen una mejora del flujo sanguíneo hacia las extremidades inferiores por el bloqueo simpático que producen. (21)

Aparato digestivo.

La hiperactividad simpática produce íleo paralítico y aumenta la incidencia de náuseas, vómitos y aumento de las secreciones intestinales. Aunque los opioides epidurales disminuyen la motilidad intestinal, está demostrado que la analgesia epidural favorece la recuperación de la motilidad gastrointestinal en pacientes sometidos a cirugía. (22)

Sistema endocrino-metabólico.

El dolor postoperatorio da lugar a un aumento de la secreción de múltiples hormonas, catecolaminas, hormona adenocorticotropa, hormona de crecimiento, antidiurética, prolactina, vasopresina, glucagón, aldosterona, etc. Además, la secreción de insulina está inhibida condicionando una situación de intolerancia a los hidratos de carbono. (22, 23)

Otras alteraciones.

Se produce un deterioro en la inmunidad con disminución de la quimiotaxis, disminución de la función de linfocitos T y B, disminución de las inmunoglobulinas y de C3 y C4.

El aumento del tono simpático favorece la aparición de retención urinaria. La inmovilidad prolongada provoca atrofia muscular y retraso de la recuperación funcional. (22, 23)

Niveles de actuación en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Para la mejor comprensión de las alternativas terapéuticas que se tienen en relación con el tratamiento del dolor postoperatorio se puede considerar cuatro fases desde la producción de la lesión hasta la percepción de la misma: transducción, transmisión, modulación y percepción.

La transducción sería el proceso que ocurre en el nociceptor, donde el estímulo doloroso se convierte en estímulo eléctrico. La transmisión sería la conducción de este estímulo a través de las fibras nerviosas aferentes hasta la médula.

La modulación consiste en una serie de procesos que acontecen en la médula espinal que pueden suprimir o amplificar el estímulo nociceptivo. Desde la asta dorsal de la médula la señal nociceptiva es trasmitida por las vías ascendentes hasta los núcleos del tálamo y la corteza sensorial donde el estímulo produce una respuesta asociada con la percepción de la sensación dolorosa. Las técnicas para el tratamiento del dolor deben estar dirigidas para actuar sobre alguno de los

escalones citados anteriormente. Así los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los antihistamínicos y los anestésicos locales aplicados de forma tópica actuarían inhibiendo la transmisión. La propagación de los potenciales de acción desde el receptor periférico hasta la médula y los estímulos nociceptivos transmitidos a través de los haces espinotalámicos hasta los centros supraespinales se interrumpirían mediante bloqueos centrales o periféricos con anestésicos locales. (24,25)

La ketamina actuaría inhibiendo los receptores NMDA que son los responsables a nivel medular de los estados de hiperexcitabilidad o hiperalgesia. La modulación mediada por fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas que inhiben la puesta en marcha de estímulos nociceptivos se favorece mediante la administración de clonidina y neostigmina por vía espinal. (26, 27)

Concepto de analgesia multimodal.

Analgesia multimodal, analgesia balanceada o analgesia equilibrada.

El concepto de analgesia multimodal implica que el adecuado control del dolor postoperatorio, que permita una recuperación temprana de las actividades normales del paciente, no se puede lograr con un simple fármaco, sino que es necesario la acción sinérgica de varios grupos de fármacos de modo que se reduzcan las dosis totales de cada grupo y de esta forma se disminuyen los efectos adversos de cada grupo de fármacos. Es decir, implica la combinación de diferentes clases de analgésicos, así como el uso de diferentes vías de administración de los mismos con el objetivo de lograr un adecuado control del dolor postoperatorio. Por tanto, el objetivo será conseguir, a través de la combinación/asociación de fármacos analgésicos, aumentar su poder o potencia analgésica, mejorar su biodisponibilidad, atenuar la intensidad de los efectos adversos y disminuir la frecuencia de su aparición.

El actual conocimiento de la fisiopatología del dolor **nos** lleva a la idea de que el alivio del dolor afectivo es poco probable con la administración de una terapia unimodal con opioides, sino que se requiere una terapia multimodal mediante otros

agentes no opioides que afecten a la inflamación periférica (AINES), bloqueen la actividad nerviosa aferente (anestésicos locales) y modulen los procesos de dolor central (opioides, antagonistas de NMDA, agonistas alfa-2). (28,29)

Diferentes estudios experimentales y clínicos han demostrado la eficacia de la combinación de distintas clases de analgésicos en el control óptimo del dolor postoperatorio. (30- 32) La mayor parte de estos estudios han demostrado una disminución de las puntuaciones del dolor o de las necesidades de analgésicos después de la operación. Los estudios farmacológicos han explicado la interacción sinergista y han validado la efectividad clínica de los opioides y AINES por vía sistémica, de los anestésicos locales y opioides cuando se administran vía intratecal o epidural, de los agonistas alfa-2, los opioides vía intratecal, de los antagonistas del receptor NMDA y los opioides. Experimentalmente se están realizando estudios con otros fármacos (neostigmina) que buscan la interacción sinergista con la analgesia opioide. La utilización de analgésicos de manera combinada para abordar el dolor agudo producido por la cirugía no debe reducirse al postoperatorio, sino que debe abarcar todo el perioperatorio, desde el preoperatorio hasta alcanzar la recuperación funcional del paciente. Este abordaje integral del dolor postoperatorio ha hecho desarrollar los conceptos de analgesia preventiva, analgesia multimodal, balanceada y analgesia funcional (30, 31).

Para las asociaciones analgésicas se utilizan tres grupos de fármacos analgésicos y otros fármacos que no son analgésicos propiamente dichos, pero que se pueden utilizar como tales en asociación y a bajas dosis. Entre los puramente analgésicos se tienen los opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos antitérmicos y los anestésicos locales. Entre los otros destacan los antagonistas NMDA, agonistas alfa-2 adrenérgicos y los anticolinesterásicos. Incluso, se puede asociar fármacos analgésicos de la misma familia, pero beneficiarnos de las distintas características farmacocinéticas (por ejemplo, remifentanil o morfina) o de sus distintas vías de administración (por ejemplo, anestésicos locales en infiltración de la herida y espinales). (33,34)

Concepto de analgesia preventiva.

El concepto de analgesia preventiva fue introducido por Wall a finales de 1988, y se basa en la hipótesis de que la analgesia administrada antes de que se produzca la agresión quirúrgica podría bloquear el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal en el sistema nervioso central (SNC), es decir, que la sensibilización periférica y central se podría prevenir mediante analgésicos que sobrevengan antes de la lesión tisular. Las pruebas de la eficacia de la analgesia anticipada en animales han sido convincentes, pero las obtenidas en seres humanos después de la intervención quirúrgica han sido equívocas o no han podido brindar apoyo a este concepto. Sin embargo, en un estudio bien diseñado efectuado en voluntarios humanos se demostró un efecto anticipado eficaz que previno la sensibilización central. (35)

Es indudable que el tratamiento anticipado simple de administración de analgésicos una vez al día antes de la operación tiene todas las probabilidades de fracasar, puesto que la actividad neuronal aferente hacia la médula espinal que ocurre durante la intervención quirúrgica prosigue durante cierto tiempo a continuación a causa de la reacción inflamatoria desencadenada en el sitio de lesión tisular. Si se quiere que el tratamiento anticipado tenga resultados buenos, la prevención de la sensibilización central mediante este tipo de analgesia debe incluir una estrategia para modular la estimulación neuronal prolongada en la médula espinal durante el postoperatorio producido por el proceso inflamatorio en el sitio de la lesión tisular. (36)

Una búsqueda sistemática, realizada por Moiniche, de ensayos a doble ciego y aleatorizados comparando idénticos regímenes analgésicos (antes ***versus*** después) de la incisión, encuentra falta de evidencia para mejorar la analgesia con AINES sistémicos, opioides sistémicos y anestésicos locales periféricos. Los ensayos con antagonistas NMDA sistémicos y analgesia epidural tampoco indicaron una mejora de la analgesia. No se puede considerar esta revisión concluyente ya que puede tener críticas en el diseño de los estudios, ya que todos los pacientes recibieron opioides intraoperatorios. Desde un punto de vista clínico las técnicas preventivas

dentro de un abordaje multimodal han demostrado una mejora frente al tratamiento convencional del dolor. La analgesia preventiva ha sido definida como el tratamiento que empieza antes de la cirugía; previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión quirúrgica (cubre sólo el período de la cirugía), previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión y la inflamación quirúrgica (cubre el período de la cirugía y el postoperatorio inmediato). (37,38)

Relación entre la modulación del dolor postoperatorio y los fármacos más utilizados implicados en su control.

Opioides.

Morfina: La morfina fue el primer opioide utilizado por vía epidural y intratecal, primero en adultos y después en niños. Diversas y variadas dosis de morfina sin conservador, han sido utilizadas por vía epidural, tratando de encontrar períodos largos, libres de dolor y pocas dosis de analgésicos adicionales. La morfina por sus propiedades fisicoquímicas de difusión y reabsorción, es un derivado hidrofílico, que difunde lentamente hacia el sistema nervioso central, con un inicio lento y una duración mucho mayor en el LCR. Otra de sus características, es la difusión rostral que se presenta en el LCR, con una difusión lenta, hacia los centros supraespinales. Las dosis han variado desde 0.033 mg hasta 0.067 mg en niños entre 1 y 8 años de edad, en conjunción con bupivacaína y bajo diversos tipos de procedimientos quirúrgicos, la cual ha mostrado analgesia en rangos entre 10 a 36 horas. Con la administración de morfina 0.02 mg/kg, más bupivacaína por vía caudal, la analgesia varía entre 6 a 24 horas y el tiempo promedio, de aplicación del primer analgésico de rescate, fue de 10 horas después del bloqueo. La duración de analgesia se encuentra relacionada con la dosis utilizada; dosis mayores de 0.07 mg/kg, han mostrado que no requieren de analgesia suplementaria en el 75% de los niños, en las primeras 10 horas de su administración, sin embargo, la mayoría de los resultados, de diferentes autores, refieren que, a mayores dosis, la posibilidad de efectos secundarios importantes, se incrementan notablemente. (39)

La frecuencia de náuseas, vómitos, retención urinaria y prurito, es variable y va del 30 al 60 %. Cuando estos efectos secundarios son de difícil manejo, o son tratados inadecuadamente, causan estrés tanto para el paciente y su familia, como en el equipo de salud.
También se ha utilizado morfina con bupivacaína para analgesia preventiva, administrada 15 minutos antes de la cirugía, con resultados prometedores, con relación a la aplicación de la misma combinación, al final del procedimiento.

El nivel de opioide en el LCR es varias veces más alto, particularmente con la morfina, con relación a los niveles alcanzados cuando los opioides se inyectan por la vía parenteral, lo cual garantiza una profunda y prolongada analgesia que acompaña a la administración de opioides por vía epidural o intratecal. La principal ventaja de los opioides inyectados en el espacio epidural es su excelente analgesia, sin bloqueo motor, ni efecto simpaticolítico, o mínimo efecto sobre el sistema simpático. Este efecto analgésico, se debe a su unión con los receptores de los opioides situados primordialmente en las láminas II, III y IV Rexed, de la médula espinal. Una parte de sus efectos analgésicos, se debe a una acción supraespinal en la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral. Los opioides inyectados en el neuroeje, alcanzan estos sitios ya sea por difusión directa en el LCR, o por vía sistémica, después de ser absorbidos en el sitio de inyección, en particular, en el espacio epidural. (40-41)

La mezcla de anestésicos locales y opioides en anestesia regional, especialmente por vía intratecal o epidural, en el manejo del dolor agudo perioperatorio, ha demostrado mayor tiempo de analgesia, con menores dosis de analgésicos parenterales u orales suplementarios, en las primeras horas después de cirugía. Lo anterior se debe a un efecto sinérgico, entre opioides y anestésicos locales, especialmente con la bupivacaína, aunque ocurre una situación similar con otros anestésicos locales tipo amida, como la ropivacaína y levobupivacaína. (42)

El riesgo de depresión respiratoria deberá de ser considerado con todos los opioides, aun cuando la posibilidad de depresión respiratoria depende de la dosis

administrada, sitio de la inyección neuroaxial, la edad del paciente, el uso concomitante de opioides por otras vías, en particular la endovenosa (43)

Fentanil: El fentanilo es un potente analgésico narcótico, opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas con el nombre químico de N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilide citrato (1:1) y una fórmula química de C22H28N20 C6H8O7 y un peso molecular de 528.60. El citrato de fentanil es un potente narcótico analgésico de 75-125 veces más potente que la morfina.

Es una solución acuosa estéril, isotónica y libre de agentes preservantes, que contiene 50 mcg de fentanilo base por ml. Los otros ingredientes son cloruro de sodio y agua para inyectables. Cada 1 ml contiene: Fentanilo Base 50 mcg. Está indicado como analgésico narcótico complementario en anestesia general o regional, para administración junto a un neuroléptico como droperidol, en premedicación anestésica, en inducción anestésica y como un adyuvante en la mantención de la anestesia general y regional, para administración como agente anestésico con oxígeno en pacientes de alto riesgo a los que se les practica una intervención de cirugía mayor. (44)

En relación a la *farmacodinamia* del fentanilo, resulta de interés destacar que es un opioide con propiedades agonistas sobre los receptores μ (“miu”) y ligados a proteínas G de las neuronas, de manera que cierran los conductos del calcio, dependientes de voltaje, en las regiones presinápticas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores del dolor (glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Por otro lado, incrementa la conductancia de los canales del potasio postsinápticos hiperpolarizando las neuronas. Por éste mecanismo se ejerce un efecto analgésico en las astas dorsales de la médula espinal. Su acción se extiende a niveles superiores y, en las vías descendentes moduladoras del dolor, favorece la liberación de péptidos opioides endógenos. (45)

Pertenece al grupo de los opioides agonistas sintéticos puros con capacidad analgésica superior a la morfina. Su preciso mecanismo de acción al igual que el de otros opioides no es bien conocido, aunque se relaciona con la existencia de

receptores opioides estereoespecíficos presinápticos y postsinápticos en el SNC y otros tejidos; imita la acción de las endorfinas por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona resultando en la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. También puede interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores. (46,47)

Los primeros efectos manifestados por el fentanilo son en el SNC y órganos que contienen músculo liso. El fentanilo produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades y sequedad de boca. Produce depresión ventilatoria dosis dependiente principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al dióxido de carbono (CO_2) manifestándose en un aumento en la $PaCO_2$ de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO_2 a la derecha. (48)

El efecto analgésico es rápido; por vía intravenosa tienen un comienzo de acción menor de 30 segundos y un efecto máximo de 5 a 15 minutos, con una duración de acción de 30 a 60 minutos. Por vía epidural o intratecal el comienzo de acción es de 4 a 10 minutos, el efecto máximo de unos 30 minutos y la duración de 2 a 3 horas, con una vida media de eliminación de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución y una potencia aproximada 81 veces mayor que la morfina. (48)

Buprenorfina: Es un agonista parcial mu (μ), se utiliza de 0.3 mg cada 6 horas iv o 0.4-0.8 mg sublingual, presenta efecto techo a partir de 1.2 mg/día. Potencia relativa con morfina 30-40 veces. Los parches de administración transdérmica aún no están disponibles en Cuba. (49)

Remifentanil: Es un opioide de acción ultracorta, con la mitad de la potencia de fentanilo, está contraindicado su aplicación por vía espinal por contener como excipiente glicina, como analgésico postoperatorio se debe tener en cuenta lo siguiente: la incidencia de efectos adversos respiratorios es del 14-29% y de apnea

del 7%, para prevenir esto se debe realizar monitorización y vigilancia continua por parte de un anestesiólogo, no incrementar la dosificación a más de 0.025 µg/kg/min, ni el uso de bolos, ya que esto provoca un rápido cambio de las concentraciones plasmáticas. Utilizar una dosis de 0.05 µg/kg/min para dolor moderado y de 0.10 µg/kg/min en dolor severo, si no es suficiente la analgesia aumentar el ritmo de infusión en 0.025 µg/kg/min cada 5 minutos. Hacer la analgesia de transición por lo menos 30 minutos antes de terminar la infusión para evitar la aparición de dolor. (50)

Tramadol: Es un analgésico central, que actúa sobre los receptores opioides y parece modificar la transmisión de los impulsos dolorosos por inhibición de los aminoácidos de reentrada. Tiene un doble mecanismo de acción, por un lado, estimula el receptor opioide mu y por otro disminuye la recaptura de serotonina y noradrenalina, no presenta el peligro de depresión respiratoria de otros opioides ni el aumento de la presión del esfínter de Oddi, se utiliza a una dosis de 1-1.5 mg/kg y su dosis máxima es de 600 mg/día. Tiene una potencia relativa con morfina de 1/10. Su analgesia se revierte en parte por naloxona y otra por inhibidores 5HT como antieméticos, la cual está del 35%. Los efectos secundarios fueron principalmente, náuseas y vómitos en un bajo porcentaje, similar a los grupos de control. (51,52)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES previenen la producción tisular de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte al ácido araquidónico en endoperoxidasas cíclicas inestables, que a continuación forman prostaglandinas (PG), prostaciclina y tromboxano. Su efecto analgésico se realiza por inhibición de la producción de prostaglandinas inflamatorias en el sitio lesionado, por inhibición de prostaglandinas centrales, o por otros efectos a nivel central.

Todos los AINES tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. La aparición de estos inyectables propició el potencial de ofrecer analgesia perioperatoria libre de las desventajas ya comentadas de los opioides. Se han

demostrado altamente eficaces en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía ortopédica y ginecológica, así como para determinados tipos de dolor poco sensible a los opioides como el caso del dolor originado por metástasis óseas y dolores por espasmo en vesícula biliar y vías urinarias. (53)

Los efectos adversos de este grupo de fármacos son: úlcera péptica (PG E2 y PG12 son esenciales para la producción de moco protector en la mucosa gástrica); disfunción renal (sobre todo en pacientes cuya función renal depende de un nivel elevado de PG, caso de pacientes ancianos con ateroesclerosis, pacientes hipovolémicos, insuficiencia cardíaca congestiva o, fallo renal previamente conocido); broncoespasmo (8-20% pacientes con asma pueden experimentar un broncoespasmo agudo tras la toma de AINES); efecto antiplaquetario (que aunque por sí mismo es poco probable que produzca clínica de sangrado, la combinación con heparinas de bajo peso molecular para profilaxis de trombosis venosa profunda puede aumentar ese riesgo). En 1991 se describe una forma inducida de ciclooxigenasa (COX-2). Esta enzima es inducida por diversos factores como el traumatismo quirúrgico, endotoxinas, interleucina-1 e hipoxia. Se cree que la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) es la encargada de la producción fisiológica normal de prostaglandinas, que son citoprotectoras de la mucosa gástrica y que participan en muchos aspectos de la función tubular renal. (54)

La aparición de nuevos AINES que inhiben la COX-2, que se puede inducir en la lesión tisular, a la vez que queda indemne la función de la COX-1 en otros tejidos, representa una mejora importante en el perfil de seguridad de estos agentes. Así en un metanálisis que abarcó 1.1 00 pacientes año de tratamiento con Meloxicam puso de manifiesto un aumento de la seguridad gastrointestinal, pero toxicidades renales y hepáticas semejantes. Otro de los campos dentro de la inhibición de prostanoides en el que se está investigando, es en el desarrollo de agentes capaces de antagonizar el receptor selectivo de la prostaglandina E. (55)

Los AINES de mayor uso son ácidos orgánicos y a diferencia del ácido acetil salicílico (ASA), constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de la

ciclooxigenasa. La duración de la acción de los AINES inhibidores reversibles de dicha enzima, depende más bien de su eliminación farmacocinética desde el organismo. En términos generales se dividen en dos grupos, es decir, los que tienen vida media breve (menos de 6 horas) y larga (más de 10 horas).

Dentro de los más significativos del grupo, teniendo en cuenta la frecuencia de su uso en el tratamiento del dolor postoperatorio, se incluye al *diclofenaco.* Este es un derivado del ácido fenilacético y constituye un antiinflamatorio que ha sido aprobado para diversos usos, posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, naproxeno y otros. (55)

Por otro lado, la *dipirona o metamizol* (sódico o magnésico) es una aminofenazona perteneciente al grupo de los derivados pirazolónicos, caracterizada por poseer significativas propiedades analgésicas y antipiréticas y muy escasa actividad anti-inflamatoria.

Otras sustancias se tienen en cuenta para el control del mecanismo de hiperalgesia disminuyendo la inducción de la inflamación central generado por la prostaglandina E2 (PGE2) como son el inhibidor de la enzima convertidora de interleukina-1β (ICE), interleukina 1ra, o un inhibidor de la COX2 (NS398). (55)

Paracetamol.

El paracetamol o acetaminofén es un coadyuvante eficaz para la analgesia con opioides, disminuyendo las necesidades de estos últimos o las puntuaciones de dolor en 20 a 30%. Se considera que tiene efectos analgésicos y antipiréticos, pero no se le considera antiinflamatorio. Existen controversias en cuanto a su mecanismo de acción, sugiriéndose que podría inhibir la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central, a la vez que deja relativamente indemne la producción periférica de prostaglandinas; la investigación confirma una acción central importante. Sus dosis máximas recomendadas en adulto son 6 g al día, en varias tomas para la administración aguda y 4 g al día para el uso prolongado. Dosis únicas que pasan los 100 mg/kg pueden ocasionar lesión hepática grave, hipoglucemia y necrosis

tubular aguda. En comparación con las dosis efectivas de los AINES probablemente tenga menor potencia analgésica, pero en combinación parece que incrementa el efecto antinociceptivo. Así existe un estudio que demuestra que la combinación de diclofenaco y paracetamol para el dolor postoperatorio tras cirugía oral mejora y prolonga el efecto analgésico comparado con el efecto de cada una de las drogas utilizadas por separado. (56)

Actualmente existen dos preparados intravenosos, uno en forma de precursor, el propacetamol (2 g del precursor se convierten en 1 g de acetaminofén) y otra forma más reciente en forma de paracetamol 1 g. Estudios han demostrado que el propacetamol es eficaz no sólo para la analgesia postoperatoria, sino que tiene además más eficacia que el paracetamol. Una investigación demostró una reducción del 46% en las necesidades de opioides en pacientes ortopédicos que recibieron propacetamol. Los efectos genotóxicos potenciales del paracetamol son fenómenos acompañantes sólo de las dosis hepatotóxicas, y no se cuenta con pruebas de genotoxicidad con las dosis analgésicas. Existen pruebas de que el paracetamol puede proteger al individuo de las lesiones malignas de una manera semejante a la protección que ofrece la aspirina a dosis bajas y por tiempo prolongado contra las lesiones malignas del tubo digestivo. (56)

Antagonistas del receptor NMDA.

La activación del receptor NMDA desempeña una función importante en el fenómeno de sensibilización central, en concreto los receptores localizados en asta dorsal de la médula espinal. El uso de antagonistas de este receptor ha demostrado en estudios animales prevenir e incluso revertir el fenómeno de sensibilización central. También se han descrito la presencia de estos receptores en axónes amielínicos en la periferia, lo que indica que los aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato) desempeñan también un papel importante en el inicio del estímulo nociceptivo que acontece en la periferia. La ketamina es un anestésico disociativo derivado de la fenciclidina que se encuentra en forma racémica y que tiene propiedades alucinógenas. Es también un antagonista del NMDA y se ha estudiado con amplitud

en animales y seres humanos con respecto a esta capacidad. Se ha señalado que la ketamina a dosis bajas (0,2 mg/kg/h) por vía subcutánea o intravenosa reduce o elimina la sensibilización central en animales y el dolor neuropático en seres humanos. En la clínica este fármaco se emplea en casos en los que el dolor neuropático es un problema importante. (57,58)

Estudios en voluntarios humanos parecen indicar que la Ketamina ejerce su acción sobre el receptor cuando los canales iónicos asociados a este receptor ya han sido abiertos por el estímulo nociceptivo continuo, lo que explicaría su pobre poder analgésico cuando se emplea de manera preventiva o para el control del dolor agudo, mientras que es muy efectivo para el control del dolor neuropático. La ketamina también se ha empleado como droga por vía epidural e intratecal para el tratamiento del dolor postoperatorio, siendo aún controvertido su eficacia por estas vías de administración y se han descrito numerosos casos de efectos colaterales sistémicos. La neurotoxicidad de la Ketamina todavía no está clara, requiriéndose aún más estudios en animales. Existe una teórica interacción entre el receptor NMDA y los receptores opioides en la asta dorsal de la médula espinal. Ketamina podría ser beneficiosa en combinación con opioides, especialmente viendo la reducción de tolerancia que se produce tras los tratamientos prolongados con opioides. Una desventaja de la ketamina reside en sus propiedades alucinógenas, que pueden ser muy trastornables para los pacientes, incluso cuando se usa a las tasas bajas requeridas para el bloqueo del receptor NMDA. El dextrometorfán es un antagonista del NMDA desprovisto de propiedades alucinógenas que se puede administrar por vía oral. Cuando se administró antes de una operación abdominal planeada, no se observó que redujera en grado significativo el consumo de opioides ni las puntuaciones del dolor durante el postoperatorio. (59-61)

Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutaminérgica, colinérgico de tipo nicotínico, muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio. Desde su síntesis por Stevens en 1962 y su introducción en la clínica por Corssen y Domino, se ha venido utilizando cada vez menos como anestésico debido

a la considerable incidencia de efectos adversos que tiene sobre el sistema nervioso central, que llega a alcanzar el 12%. Por otra parte, la utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en auge en los últimos diez años, ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos. La realización de numerosos estudios randomizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como coanalgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio. A pesar de que los datos que ofrecen dichos estudios no son del todo concluyentes en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo, parece claro que la ketamina, un anestésico clásico, debe continuar presente (o ser incluida) en las guías de farmacoterapeútica de los hospitales, para su uso como anestésico, analgésico o sedante en procedimentos especiales, ya que podría aportar interesantes beneficios aún por estudiar. (62-64)

Características farmacológicas.

Generalidades.

La ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) está relacionada estructuralmente con la fenciclidina y la ciclohexamina. Existen dos isómeros, uno S (+) y otro R (-), por la presencia de un carbono asimétrico en la molécula; en la práctica clínica se usa una mezcla racémica de ambos. El isómero S tiene, respecto al levo, un efecto analgésico 3-4 veces superior y un efecto hipnótico 1,5 veces superior, dando lugar a efectos psicotropos más leves. Es parcialmente soluble en agua (1:4) y alcohol (1:14), con una solubilidad lipídica de 5 a 10 veces la del tiopental y forma una sal blanca cristalina con un pKa de 7,5. Su unión a proteínas plasmáticas es del 47% y al igual que el tiopental, la ketamina se distribuye rápidamente a tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón, pulmones) y luego se

redistribuye a músculo, tejidos periféricos y grasa. El fármaco es metabolizado en hígado, un requisito para la finalización de su actividad. La Ketamina posee un metabolito activo, la norketamina (cuyos niveles parecen ser mayores en niños). La mayor parte de una dosis de ketamina se excreta en la orina como metabolitos hidroxilados y conjugados y menos de un 4% aparece en orina en forma inalterada o como norketamina. La t1/2 de eliminación de la ketamina es de 2 a 3 horas. La ketamina se caracteriza por su versatilidad de vías de administración; siendo las más habituales la intravenosa (IV) y la intramuscular (IM), puede administrarse por vía oral (VO), intranasal, transdémica, rectal, epidural o intratecal.

Es precisamente en el tratamiento del dolor crónico donde la vía oral y transdérmica han tenido mayor asiento. Su biodisponibilidad es del 90-93% por vía IM (más rápido en niños que en adultos), del 77% por vía epidural – con un rápido ascenso de los niveles plasmáticos- y menor del 16% por VO. Las concentraciones terapéuticas de ketamina para anestesia son de 1000 a 2000 ng/ml y pueden obtenerse con dosis IV de 1 a 4,5 mg/Kg o IM de 5 a 10 mg/Kg. El mantenimiento de la anestesia puede conseguirse mediante perfusión IV de 0,1 a 0,5 mg/kg/min. Por el contrario, para analgesia no se requieren niveles superiores a 200 ng/ml y se ha visto que puede obtenerse un efecto analgésico adecuado con niveles a partir de 40 ng/ml, fácilmente alcanzables con dosis IV de 0,2 a 0,75 mg/kg o IM de 2 a 4 mg/kg. Para lograr analgesia por VO no se precisan niveles superiores a 40 ng/ml; esta capacidad para lograr analgesia a concentraciones plasmáticas de ketamina tan bajas, se debe a que por VO se producen niveles superiores de norketamina en comparación a otras vías, lo cual parece contribuir a la analgesia. El pico de nivel sérico de ketamina ocurre de 5 a 30 min. Después de su administración IM y a los 30 min. de una dosis oral; se produce la inducción de la anestesia a los 30 sg. de su administración IV y a los 4 min. de su administración IM. Por vía epidural el pico sérico se obtiene a los 15 min., por vía rectal a los 45 min. y por vía nasal a los 30-60 min.

Debido a que tan solo pequeñas cantidades de ketamina se excretan sin modificar por la orina y su duración de acción no se ve prolongada en presencia de afectación

renal, no es preciso realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, al ser metabolizada en el hígado, su aclaramiento hepático es responsable de la duración de su efecto clínico y, por tanto, se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática. (61,62)

Mecanismo de acción.

El principal sitio de acción de la ketamina a nivel central parece ser el sistema de proyección tálamo-neocortical. La ketamina deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También hay evidencia de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos- emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores. De ahí que al hablar de “anestesia disociativa” producida por la ketamina, se esté haciendo referencia a dos aspectos: por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico. Se ha demostrado que el mecanismo de acción por el cual la ketamina produce anestesia no sólo es el bloqueo de los canales de sodio del sistema nervioso central. Hay evidencia de que la ketamina ocupa los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal, lo que podría explicar algunos de sus efectos analgésicos. Así mismo, se ha demostrado que el enantiómero S tiene actividad sobre el receptor mu, de ahí parte de su efecto analgésico. La interacción con el receptor NMDA mediaría la acción anestésica general, al igual que algunas de sus acciones analgésicas. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad neuronal de la asta dorsal. (63,64)

La ketamina y el tratamiento del dolor.

El sistema nervioso central desempeña un papel crucial en la percepción del dolor. El dolor es una experiencia compleja que va más allá de la transducción de estímulos nocivos, pues posee dimensiones sensoriales/ discriminativas y emocionales/afectivas. El **dolor** es definido como una experiencia subjetiva, por lo que su medición objetiva es difícil y poco frecuente y la **analgesia** se define como la reducción de este fenómeno subjetivo. Las imágenes poseen un potencial interesante para diferenciar esta subjetividad y miden, objetivamente, el proceso nociceptivo en el cerebro. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia nuclear magnética funcional (RNMf) han sido utilizadas para diseñar una "plantilla de dolor", una red de localizaciones en el cerebro que se activan en respuesta a estímulos nociceptivos. Estos estudios han confirmado que las zonas más habitualmente estimuladas residen en el tálamo, corteza II/ínsula, corteza anterior cingulada y corteza sensorial primaria. La medida de la respuesta cerebral al estímulo nociceptivo puede verse afectada por muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos, parámetros psicológicos como la atención o agentes farmacológicos, y ha sido revisada recientemente. (65)

La RNMf proporciona imágenes objetivas de actividad cerebral, las cuales, si se correlacionan con la experiencia subjetiva, tienen la capacidad de identificar el aspecto neural de la analgesia (53). En estudios previos se ha investigado las propiedades analgésicas de remifentanilo, agonista opioide mu, con el uso de RNMf. Para explorar la aplicabilidad general de la RNMf para cuantificar la analgesia farmacológica, se eligió la ketamina en un estudio de Rogers et al (53), por tratarse de un fármaco que produce analgesia a través de un mecanismo diferente a la analgesia opioide. Se ha podido comprobar que la ketamina posee un efecto analgésico en múltiples localizaciones del sistema nervioso central, no sólo a nivel cortical sino también a nivel de médula espinal. (65)

Las imágenes correspondientes a ambas localizaciones, cerebro y médula, deben ser separadas para poder discriminar la contribución relativa de los efectos de ketamina sobre diferentes localizaciones. Sin embargo, parece claro que amplios y medibles descensos en la activación ante estímulos dolorosos acontecen en el

cerebro y son variables, cuando se examinan diversas localizaciones donde se procesa el estímulo, lo cual no puede ser explicado solamente por una reducción en las aferencias procedentes de la médula espinal. La ketamina es un fármaco anestésico y por tanto es de esperar que proporcione efectos cognitivos globales. La valoración del comportamiento de dolor se reduce en condiciones de alerta disminuida ante el estímulo doloroso y esto se ha visto en imágenes. Resulta interesante especular con la posibilidad de que parte de la acción analgésica de ketamina se produzca a través de la reducción del nivel de vigilancia. De cualquier modo, la distracción causa mucha menor reducción en el comportamiento de dolor y, por tanto, es probable que el efecto analgésico de la ketamina sea algo más que un mero componente. Además, se encuentra que no existe diferencia significativa en la tasa de medición durante las tareas motoras, lo cual apoya el concepto de que los efectos cognitivos globales no son un factor de confusión en este estudio. La gran aportación de este enfoque para el estudio de la analgesia es la capacidad de valorar simultáneamente el comportamiento subjetivo y la actividad en diferentes regiones del cerebro, mientras se manejan diferentes dosis de medicación. De aquí no sólo se puede valorar y objetivar efectos analgésicos, sino que se puede obtener información valiosa sobre los mecanismos de acción de la analgesia. Los efectos analgésicos deben ser separados de los efectos anestésicos de la ketamina, aunque se precisan más estudios que permitan ahondar en los diferentes mecanismos que producen analgesia en humanos. (65)

Ketamina en el tratamiento del dolor agudo.

En dolor agudo postoperatorio:

La ketamina mejora y prolonga la analgesia postoperatoria tanto en adultos como en niños. Aunque no está aprobada por la FDA, la evidencia se ve favorecida por su elevada eficacia y se encuadra en la Categoría B, si bien en niños esta evidencia es incompleta. Además, proporciona un efecto sinergístico ahorrador de morfina con mínima toxicidad administrada por vía im, iv o epidural. Administrada de forma preincisional, junto con morfina y bupivacaína por vía epidural, seguida de una

infusión epidural continua y anestesia general, proporciona “preemptive” analgesia y, por lo tanto, un alivio postoperatorio superior a la anestesia general y tratamiento epidural postincisional para cirugía general.

En dos estudios se ha demostrado que la morfina, por vía epidural, proporciona una analgesia más potente y de mayor duración que la ketamina. Asimismo, la eficacia de 30 g de ketamina por vía epidural es inferior a 5 mg de diamorfina para el control del dolor agudo postoperatorio. La incidencia de efectos adversos psicotomiméticos es relativamente frecuente con ketamina epidural a estas dosis en algunos casos. (66)

Por vía caudal en niños, la administración de ketamina proporciona una analgesia intra y postoperatoria más efectiva que por vía intramuscular para cirugía de hernia inguinal. Por vía intravenosa, la administración preoperatoria de R-ketamina no proporciona analgesia preventiva, aunque su administración postoperatoria proporcionó un efecto hipnótico breve y un efecto analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía. No ha demostrado tener un efecto preventivo del desarrollo de dolor postamputación cuando se administra preoperatoriamente y durante la intervención, a dosis de 0.5 mg/kg y 0.5 mg/kg/h respectivamente, en un seguimiento de 6 meses. Se ha visto que la ketamina IV a 0.2 mg/kg prolonga la analgesia postoperatoria y mejora el efecto antinociceptivo de neostigmina espinal, sin aumentar la incidencia de náuseas y vómitos. La combinación de ketamina y morfina proporciona mayor analgesia y hace necesaria menos medicación de rescate que cuando se administra morfina sola en un estudio con pacientes sometidos a microdiscectomía. Este estudio utiliza sistemas de administración intravenosa de fármacos controlados por el paciente. (66)

La incidencia de efectos adversos fue inferior en el grupo de ketamina y morfina, en particular en lo referente a náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria. Comparada con oxicodona IV, en dolor agudo postoperatorio de pacientes sometidos a tonsilectomía, demuestra que bajas dosis de ketamina IV proporciona un grado de analgesia superior con mejores parámetros hemodinámicos, respiratorios y menos

sedación. Los efectos psicotomiméticos fueron leves, pero más frecuentes con ketamina, lo cual no impidió que el grado de aceptación de la terapia fuera superior respecto de oxicodona. En diversos estudios se ha comparado la eficacia de pentazocina frente a ketamina en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y en odontología. La analgesia parece ser superior con pentazocina, sin embargo, se observa depresión de los parámetros cardiovasculares y respiratorios a las dosis empleadas. En el paciente hipovolémico o con problemas respiratorios, la ketamina presenta un perfil de efectos secundarios favorable. (66,67)

Agonistas de los receptores A 2.

Los agonistas de los receptores A 2 (p. ej., clonidina y dexmedetomidina) proporcionan efectos sedantes y reducen la necesidad de analgesia a través de acciones centrales en el locus coeruleus y en la asta posterior de la médula espinal, respectivamente. Cuando se administra por vía oral, intravenosa o transdérmica, la clonidina puede reducir los requerimientos de opioides y mejorar la analgesia. De modo similar, la adición de clonidina a la solución de anestésico local para los bloqueos neuroaxiales o de los nervios periféricos puede favorecer y prolongar la analgesia. Sin embargo, los beneficios analgésicos de la clonidina siguen siendo controvertidos. Además, la clonidina se ve limitada por sus efectos secundarios, que incluyen bradicardia, hipotensión y una sedación excesiva. (68)

En comparación con la clonidina, la dexmedetomidina es más selectiva y tiene una duración de acción más breve. Cuando se emplea en el período perioperatorio, tiene efectos anestésicos y ahorradores de opioides. La dexmedetomidina no causa depresión respiratoria a pesar de sus potentes efectos sedantes. Debido a sus efectos ahorradores de opioides, se emplea cada vez más en pacientes con alto riesgo de obstrucción de las vías respiratorias y de depresión respiratoria asociada con los opioides (p. ej., pacientes con apnea del sueño y obesidad mórbida). Los estudios iniciales recomendaban una dosis de carga de dexmedetomidina, 1 µg/kg, seguida de una infusión de 0,4 µg/kg/h. Sin embargo, este régimen puede aumentar los efectos secundarios cardiovasculares (bradicardia e hipotensión). Por

consiguiente, puede evitarse la dosis de carga. Hay que resaltar que la mayoría de los estudios han evaluado el empleo de la dexmedetomidina en el período intraoperatorio o postoperatorio inmediato, y, por tanto, sus beneficios a largo plazo no están aún claros. (68,69)

Gabapentina y pregabalina.

La gabapentina y la pregabalina son análogos estructurales del ácido gamma-aminobutírico y pueden emplearse en el tratamiento del dolor neuropático persistente. Aunque no están claros sus mecanismos de acción, se supone que actúan por la modulación de la subunidad a2 -a1 de los canales del calcio dependientes del voltaje en la asta posterior de la médula espinal. Estudios recientes han evaluado la eficacia de la gabapentina en el tratamiento del dolor postoperatorio. Fassoulaki et al comparan los efectos analgésicos de la gabapentina, 1.200 mg, y mexiletina, 600 mg, tras cirugía por cáncer de mama. Dichos autores hallan que tanto la gabapentina como la mexiletina reducen por igual los requerimientos de analgésicos en reposo; sin embargo, la gabapentina fue más eficaz en la reducción del dolor después de realizar movimientos. De modo similar, Dirks et al señalan que la gabapentina, 1.200 mg, antes de la cirugía redujo los requerimientos postoperatorios de morfina y del dolor relacionado con el movimiento después de la mastectomía radical. Se ha demostrado que la pregabalina, 300 mg por vía oral, reduce el dolor después de la extracción del tercer molar. Sin embargo, la gabapentina y la pregabalina causan mareos y somnolencia. Se requieren estudios con mayores tamaños muéstrales y pautas de dosificación optimizadas, antes de poder recomendar el empleo de gabapentina o pregabalina durante el período perioperatorio. (70-72)

Glucocorticoides.

Los glucocorticoides poseen propiedades antiinflamatorias, bloquean las enzimas COX y lipoxigenasa, y tienen la capacidad de reducir el dolor y de mejorar las secuelas postoperatorias, al reducir la respuesta inflamatoria el estrés quirúrgico. Recientemente, se ha demostrado que la dexametasona preoperatoria (4-8 mg, i.v.)

tiene efectos analgésicos, y reduce las náuseas y vómitos en el postoperatorio. Aunque no se han observado efectos secundarios con una dosis única de dexametasona en grandes estudios, existe la posibilidad de mayores efectos secundarios gastrointestinales, así como de un retraso en la cicatrización de las heridas. (73)

Técnicas de analgesia multimodal óptima.

Una combinación analgésica ideal debería lograr la reducción de la intensidad del dolor provocado por el movimiento y la respuesta al estrés quirúrgico, mejorar los resultados postoperatorios y reducir la necesidad de hospitalización. Otro beneficio potencial de las técnicas de analgesia multimodal es la reducción de los efectos secundarios relacionados con los analgésicos. Es crucial reducir no sólo los efectos adversos (p. ej., depresión respiratoria con opioides) sino también los efectos secundarios menores, denominados molestias, porque los pacientes suelen elegir el alivio del dolor por efectos secundarios menos perturbadores o con efectos secundarios menos intensos. Es muy importante que una técnica analgésica óptima esté individualizada a las necesidades de cada paciente, y que sea específica de un procedimiento quirúrgico.

Kehlet y Dahl señalan una mejoría en la analgesia postoperatoria con el empleo de técnicas de analgesia multimodal. Casi una década después de su descripción inicial, Kehlet et al replantearon los beneficios de la analgesia multimodal, observando que la combinación de diferentes analgésicos mejora la analgesia postoperatoria. No obstante, no hallaron reducción alguna en los efectos adversos de los analgésicos. Jin y Chung analizan estudios aleatorios y controlados publicados hasta el año 2000, y evalúan los efectos de la analgesia multimodal sobre el alivio del dolor postoperatorio, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Sin embargo, no observan de modo constante una mejoría en el perfil de recuperación (p. ej., reducción del tiempo hasta el alta, movilización precoz y convalecencia reducida). Observan dichos autores que, lamentablemente, no todos los estudios evaluaron el perfil de recuperación postoperatoria. Aunque,

inicialmente, se supuso que la analgesia multimodal reduciría la incidencia de efectos adversos, la mayoría de los estudios no han podido validar estas suposiciones. Por ejemplo, se ha demostrado que el empleo de AINE reduce el requerimiento de opioides en el 20-40%. Sin embargo, estos estudios no han demostrado una reducción clara de los efectos secundarios relacionados con los opioides. De modo similar, no se ha demostrado que las combinaciones de paracetamol y AINE empleadas habitualmente reduzcan los efectos secundarios de los opioides. Lamentablemente, la mayoría de los estudios que han evaluado las técnicas de analgesia son insuficientes para detectar la reducción de los efectos secundarios, o no los han evaluado de modo adecuado.

Por ejemplo, habitualmente sólo se evalúa la incidencia de los efectos secundarios, pero no su intensidad ni las secuelas resultantes en el paciente (p. ej., molestias). Sin embargo, estudios más recientes han empleado una escala de síntomas de alteraciones, que examina los efectos secundarios de los opioides con mayor detalle, y proporciona información sobre los incidentes clínicamente significativos. Parece que una técnica analgésica óptima debería ser lo suficientemente potente como para reducir los requerimientos de opioides por lo menos en un 30%, con el fin de reducir sus efectos secundarios. (74-76)

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado y controlado en el Hospital Universitario “Roberto Rodríguez” del municipio Morón, en el período comprendido de enero 2011 hasta enero 2015, en pacientes sometidos a cirugía para realizar colecistectomía y que ingresaron en el Servicio de Cirugía de dicha institución hospitalaria. Con el objetivo de aplicar un protocolo de tratamiento con ketamina preoperatoria para el control del dolor postoperatorio de los pacientes colecistectomizados.

Universo y muestra.

El *universo* estuvo representado por todos los pacientes anunciados de forma electiva por el Servicio de Cirugía General, para realizar colecistectomía, quedando la *muestra* conformada por aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para la investigación, entre los que se encuentran:

Criterios de Inclusión:

Paciente con indicación quirúrgica de colecistectomía.

ASA 1-2.

Consentimiento Informado.

Edad de 18 años o más.

Criterios de Exclusión:

ASA 3-4-5.

Negativa del consentimiento informado.

Paciente con historia de dolor crónico.

Se incluyeron en el estudio un total de 140 pacientes de ambos sexos, de 18 años o más, que fueron intervenidos quirúrgicamente, los que se distribuyeron en dos grupos:

Grupo 1 (76): Cinco minutos antes de realizar la incisión quirúrgica se administró ketamina a una dosis entre 0.15 – 0,25 mg / kg de peso.

Grupo 2 (64): No se utilizó la ketamina y al finalizar la intervención quirúrgica se administró Dipirona 1200 mg IM.

A todos los pacientes se les efectuó evaluación preoperatoria, aplicándosele además la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para conocer su estado físico:

ASA 1: Ninguna otra enfermedad, salvo patología quirúrgica, ninguna alteración general.

ASA 2: Alteraciones generales moderadas, causadas por enfermedades generales o trastornos quirúrgicos.

ASA 3: Alteración general intensa causada por enfermedad general o trastorno quirúrgico.

ASA 4: Alteración general con amenaza patente de la vida.

ASA 5: Paciente moribundo.

Acciones médicas a realizar durante la intervenciòn:

Preoperatorio:

A todos los pacientes se les realizó la valoración preanestésica, a través de un amplio examen físico que incluyó el de la vía aérea. Se evaluaron además los exámenes complementarios indispensables, tales como: hemograma completo, glicemia, tiempo de coagulación y sangramiento, conteo de plaquetas, electrocardiograma y radiografía de tórax en caso de estar indicados.

Se monitorizaron los parámetros vitales, tales como: tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR); además se monitorizó la saturación parcial de oxígeno (SpO_2) mediante oximetría de pulso percutáneo continua con la colocación de un transductor en el dedo pulgar.

Se realizó abordaje venoso con angiocatéteres de grueso calibre (14G ó 16G) para venoclisis, mediante la cual se administró un relleno vascular (prehidratación) previo a la técnica de anestesia con soluciones cristaloides de preferencia cloruro de sodio al 0,9 % a razón de 10 ml/Kg de peso.

Luego se procedió a cumplir con la pre medicación que se realizó con midazolan a razón de 0,1 mg por kilogramo de peso.

Transoperatorio:

Se mantuvo la monitorización continua del ritmo cardiaco, FC, FR y SpO_2 con Cardiomonitor Doctus IV o VI.

Fentanil 3 a 5 mcg/kg/dosis.

Midazolan 0,15 a 0,30 mg/ kg/dosis.

Propofol 2 a 2,5 mg / kg / dosis.

Vecuronio 0,08 a 0,1 mg /Kg/ dosis.

Se mantuvo soporte de oxígeno mediante tubo endotraqueal acoplado a Máquina de Ventilación Mecánica Asistida. Con volúmenes fijados según requerimientos del paciente.

La reposición de volumen se realizó con Cloruro de Sodio al 0,9 % a un goteo de 10 a 15 ml por minutos, si a pesar de lo anterior ocurriera descenso de las cifras de la TAS y TAD por debajo del 20 al 30 % del valor basal, se aumentó la hidratación a un goteo de 20 ml por minuto. En caso de FC por debajo de 60 latidos por minuto se administró Sulfato de Atropina 0,5 mg EV, dosis que se podrá repetir según respuesta al fármaco.

Postoperatorio:

Se mantuvo monitorización continua de la FC y la SpO_2 con Oximetría del Pulso. La TA se registró cada 5 minutos la primera media hora y cada 15 minutos a partir de este momento.

Una vez recuperado el nivel de conciencia del paciente se comenzó a evaluar la presencia de dolor postoperatorio para lo cual se aplicó la Escala Visual Analógica (EVA) cada cuatro horas hasta las 24 horas posterior a la cirugía. La EVA quedó conformada por una línea recta, cero es igual a sin dolor, de 1 a 3 es dolor leve, de 4 a 6 es dolor moderado y de 7 a 10 es dolor severo. Se instruyó al paciente y se le indicó que seleccione la categoría numérica que mejor se adapte a su nivel de dolor. (77)

Se registraron las complicaciones perioperatorias, las cuales se determinaron mediante el interrogatorio y el examen físico. Las mismas fueron tratadas de la siguiente forma:

Vómitos: Metoclopramida a 0,15 mg/Kg EV.

Sedación: Este efecto fue evaluado mediante la aplicación de la Escala descrita por Pandit. La misma se aplicó en los diferentes momentos en que se evaluó el dolor. La escala está diseñada por grados de la siguiente forma:

Grado 0----------Paciente despierto y tranquilo.

Grado 1----------Paciente despierto e intranquilo.

Grado 2----------Somnolencia.

Grado 3----------Paciente dormido fácilmente despertable.

Grado 4 ----------Paciente dormido difícilmente despertable.

Grado 5---------- Paciente dormido no despertable.

Los grados 0 y 1 serán considerados como ausencia de sedación, grados 2 y 3 como sedación ligera y se limitará la conducta a vigilancia y los grados 4 y 5 como sedación extrema.

La escala análoga visual fue aplicada en varios momentos del postoperatorio a la llegada a la sala de recuperación, a la hora, a las 4 horas, a las 12 horas y a las 24 horas.

Escala visual analógica de intensidad.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No dolor										Dolor Máximo

Variables del estudio.

A efectos del estudio de intervención:

Variable Independiente:

- Protocolo de tratamiento.

Variable dependiente:

- Alivio del dolor postoperatorio.

Operacionalización de las variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DESCRIPCIÓN	INDICACIÓN
Edad del paciente	Cuantitativa discreta	Entre 18 y 29 años Entre 30 y 39 años Entre 40 y 49 años Más de 50 años años	Años cumplidos	Media aritmética ± DE
Tiempo quirúrgico	Cuantitativa continua	<30 minutos Entre 31 y 40 minutos Entre 41 y 50 minutos Entre 51 y 60 minutos Más de 60 minutos	Tiempo que demora la cirugía.	Media aritmética ± DE
Sexo	Cualitativa dicotómica	*1- Femenino* 2- *masculino*	Según sexo biológico	Distribución de frecuencia.
Clasificación ASA	Cualitativa ordinal	1- ASA 1 2- ASA 2	Clasificación del estado físico del paciente según la American Society of Anesthesiology	Media Más Desviación Estándar.
Frecuencia cardíaca (FC)	Cuantitativa discreta	1. Menos de 60 2. Entre 61 y 80 3. Entre 81 y 100 4. Mayor de 101	Repercusión de la Ketamina sobre la FC.	Media aritmética ± DE
TAS	Cuantitativa continua	1. Menor de 100 mmHg 2. Entre 100 y 110 mmHg 3. Entre 110 y 120 mmHg 4. Entre 120 y 130 mmHg 5. Mayor de 130 mmHg	Repercusión de la Ketamina sobre la TAS.	Media aritmética ± DE
TAD	Cuantitativa continua	1. Menor de 80 mmHg 2. Entre 80y 90 mmHg 3. Entre 90y 100 mmHg 4. Entre 100 y 110 mmHg 5. Mayor de 1310 mmHg	Repercusión de la Ketamina sobre la TAD.	Media aritmética ± DE
Dolor postoperatorio	Cualitativa ordinal	0: sin dolor 1-3: dolor leve 4-6: dolor moderado 7-10: dolor intenso	Medición según EVA.	Distribución de frecuencia
Necesidad de analgésicos suplementarios	Cualitativa nominal	Si No	Calidad de la analgesia postoperatoria	Frecuencia y Porcentaje
Grado de sedación	Cualitativa nominal	*Grado 0.* Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Calidad de la analgesia postoperatoria	Frecuencia y Porcentaje.

		Grado 5		
Efectos adversos	Cualitativa nominal	Hipertensión Somnolencia Prurito Náuseas Vómitos	Efecto adverso desarrollado por los pacientes	Frecuencia y Porcentaje

Teniendo en cuenta que las variables dependientes resultan complejas, es necesario operacionalizarlas en *indicadores,* los cuales son seleccionados por el autor de la investigación a partir de la sistematización de los fundamentos teóricos que sustentan la técnica de anestesia y analgesia

Indicadores de la variable anestesia quirúrgica:

Analgesia intraoperatoria (analgesia quirúrgica).

Comportamiento hemodinámico transoperatorio (TAS, TAD, FC)

Indicadores de analgesia postoperatoria:

Evaluación de la intensidad del dolor.

Necesidad de uso de analgésicos suplementarios (Analgesia de rescate).

Grado de satisfacción del paciente.

Otras variables del estudio en general:

Edad del paciente.

Sexo.

Clasificación de estado físico según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA).

Riesgo quirúrgico.

MÉTODOS TEÓRICOS

Método Analítico-Sintético e Inductivo-Deductivo: Se aplicó en el trabajo con la bibliografía en torno al tema objeto de estudio y en la valoración de los resultados alcanzados con el estudio de intervención.

Método Histórico-Lógico: Se utilizó en la sistematización de los antecedentes del problema de investigación.

MÉTODOS EMPÍRICOS:

Análisis documental: Se utilizó en con la intención de precisar la forma en que se aborda en el escenario de investigación, el DAP. En este sentido, se revisó las Guías de Prácticas Clínicas del Servicio de Anestesiología y Reanimación con la intención de precisar la existencia de aquellas en las se aborden la temática en estudio.

Entrevistas no estructuradas a pacientes: Este método científico se utilizó durante la intervención como vía de evaluar la analgesia postoperatoria en la población estudiada. Para esto se aplicará la EVA que permitió determinar la intensidad del dolor postquirúrgico.

Obtención de la información: La recogida de los datos durante el desarrollo de la investigación se realizó en un modelo de recolección diseñado de acuerdo a las variables objeto de estudio. (Anexo 1).

Métodos matemático-estadísticos: La base de datos y el procesamiento de los mismos se realizó utilizando el paquete de programas estadísticos SPSS (Statistic Package for Social Science, Chicago Illinois, Versión 15.0). El análisis estadístico de los datos, comprendió estudios de frecuencia, porcentaje y media. Para validar los resultados, se tomó como indicativo de dependencia o relación la probabilidad (p menor de 0,05) y una confiabilidad del 95 %. Se utilizó el chi cuadrado(X2) para analizar si existe o no dependencia entre las diferentes variables medidas. Para el análisis de los datos se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución

de chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables categóricas. Además, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias en variables cuantitativas para el caso de que las variables no sigan una distribución normal. La distribución de frecuencia a las variables se realizó con métodos estadísticos descriptivos; los resultados fueron presentados en tablas de contingencias y en gráficos.

Procedimientos éticos de la investigación: La investigación se realizó previa autorización del Comité de Ética Médica de la Institución. Además, se partió de brindar información previa a los pacientes de todos los aspectos relacionados con la técnica de anestesia y analgesia propuesta, a los que se les confeccionó un modelo de consentimiento informado donde cada paciente manifestó su voluntad de recibir el proceder. (Anexo 2)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Datos generales de la muestra estudiada.

Hospital General Provincial Docente. "Roberto Rodríguez Fernández" Morón. Enero del 2011 a enero del 2015.

Estadígrafo		**GRUPO 1 n=72**		**GRUPO 2 n=68**	
		№	**%**	**№**	**%**
Sexo*	**M**	21	29.1	23	33.2
	F	51	70.9	45	66.1
Edad** **(años)**		41±8		41±8	

Fuente: Formulario.

* Chi cuadrado = 0,162 p = 0,687 (p>0,05)

** Chi cuadrado = 0,219 p = 0,640 (p>0,05)

*** U de Mann Whitney = p = 0,773 (p>0,05)

****U de Mann Whitney = p = 0.617 (p>0,05)

№= Frecuencia Absoluta

% = Frecuencia Relativa

En la tabla 1 se observó los datos generales de la muestra estudiada con predominio del sexo femenino para ambos grupos; 70.9 % para el grupo 1 y el 66.1% para el 2. La edad promedio del total de pacientes fue de 41 ± 8 años.

La litiasis biliar es una afección muy extendida en el mundo, según algunos afecta entre un 10 al 20% de la Población Mundial. Es bastante frecuente en los países de Europa y el hemisferio Occidental; menos frecuente y a veces raro en África. (78)

En Asia, en el extremo Oriente no es frecuente la presencia de litiasis biliar en su forma de cálculos de colesterol; allí predominan los cálculos pigmentarios asociados a distintos parasitismos y de localización intrahepática.

La litiasis vesicular puede encontrarse en 20 millones de estadounidenses. De ellos, 2% a 3% (500,000 a 600,000) son tratados con colecistectomía cada año. Los gastos médicos cada año debidos a la litiasis vesicular en los E.U. exceden 5 billones de dólares. (78)

En Cuba, esta afección es muy frecuente. En los servicios de Cirugía General, ocupa el segundo lugar como causa de intervenciones en Cirugía Electiva, el primer lugar lo ocupa las hernias de la pared abdominal.

Es mucho más frecuente en la mujer que en el hombre, en la proporción 3 - 4 a 1; es de señalar que la proporción por sexo de las intervenciones quirúrgicas de operan 5-6 a 1, o sea, las mujeres son más litogénicas y el doble sintomáticas que el hombre. (79)

En la mujer se ve que son más frecuentes en las que han tenido varios embarazos y tienen tendencia a la obesidad. Aunque esto no se ha podido comprobar, se ha visto que hay familias en que varios de sus miembros esta afección es muy frecuente. (80)

Por décadas de la vida los cálculos son muy raros en la 1ra y 2da pero a partir de la 3ra muestra un ascenso hasta la 7ma y más de 80 años. (80)

Tabla 2. Clasificación de los pacientes según la ASA y comportamiento del tiempo quirúrgico.

Estado Físico según ASA	GRUPO 1 n=72		Grupo 2 n=68	
	№	%	№	%
Grado 1	41	56.9	38	55.8
Grado 2	31	43.1	30	44.2
Tiempo Quirúrgico* (min)**	52.38 ± 7.97		50.66±7.57	

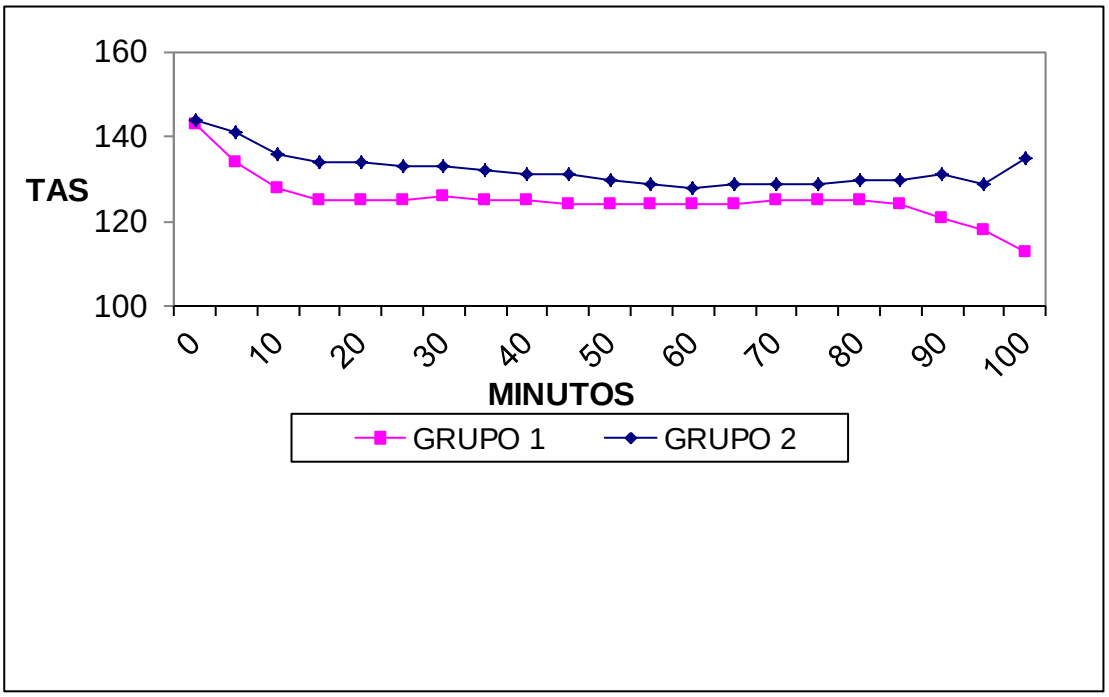
Fuente: Formulario.

En la tabla 2 se observó la clasificación del Estado Físico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), reflejó para el Grado 1 un 56.9% en el grupo 1 y un 55.8% en el grupo 2, por lo que no hubo diferencias significativas en el análisis de estas variables. El tiempo quirúrgico se comportó de forma similar en ambos grupos y resultó 52.38 ± 7.97en el grupo 1 y 50.66±7.57en el grupo 2.

En estudios se reporta que la presencia de enfermedades asociadas puede considerarse como un factor predisponente al dolor teniendo en cuenta que es una señal de alarma. El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. También se produce taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance

nitrogenado negativo. Todo esto juega un importante papel en la morbi-mortalidad en el período postoperatorio (81).

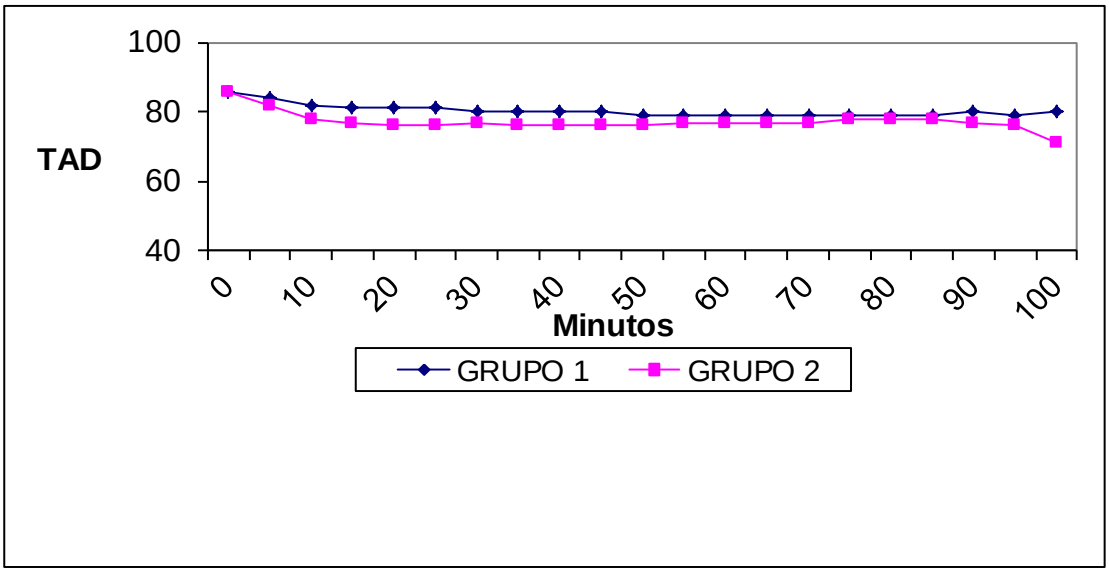
Según Dripps y Cols demostraron que la mortalidad aumentaba, cuando lo hacía la gravedad de las enfermedades asociadas, lo que se evaluó con la clasificación del estado físico de la ASA. En el estudio se constató un gran número de pacientes con enfermedades asociadas.



Fuente: Formulario.

Gráfico 1. Comportamiento de la tensión arterial sistólica.

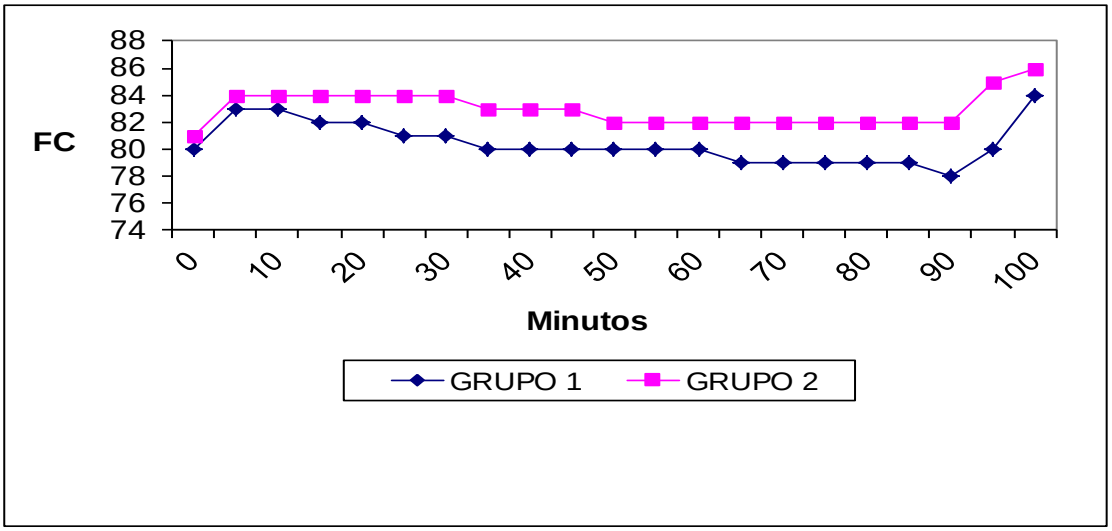
En el gráfico 1 se aprecia el comportamiento de tensión arterial sistólica, los valores basales en el grupo 1 fueron 132 ± 19 mmHg y en el grupo 2 fueron: 130 ± 19 mmHg.



Fuente: Formulario.

Gráfico 2. Comportamiento de la tensión arterial diastólica.

La gráfica 2 muestra el comportamiento de la tensión arterial diastólica, en el período transoperatorio los valores medios de la tensión arterial diastólica en ambos grupos resultó de 86 ± 8 mmHg.



Fuente: Formulario.

Gráfico 3. Comportamiento de la frecuencia cardíaca.

En el grafico 3 se observa el comportamiento de la frecuencia cardíaca registrado en los diferentes momentos del acto anestésico. El registro basal para el grupo 1 fue de 80 ± 10 latidos por minuto y el grupo 2: 81 ± 8 latidos por minuto.

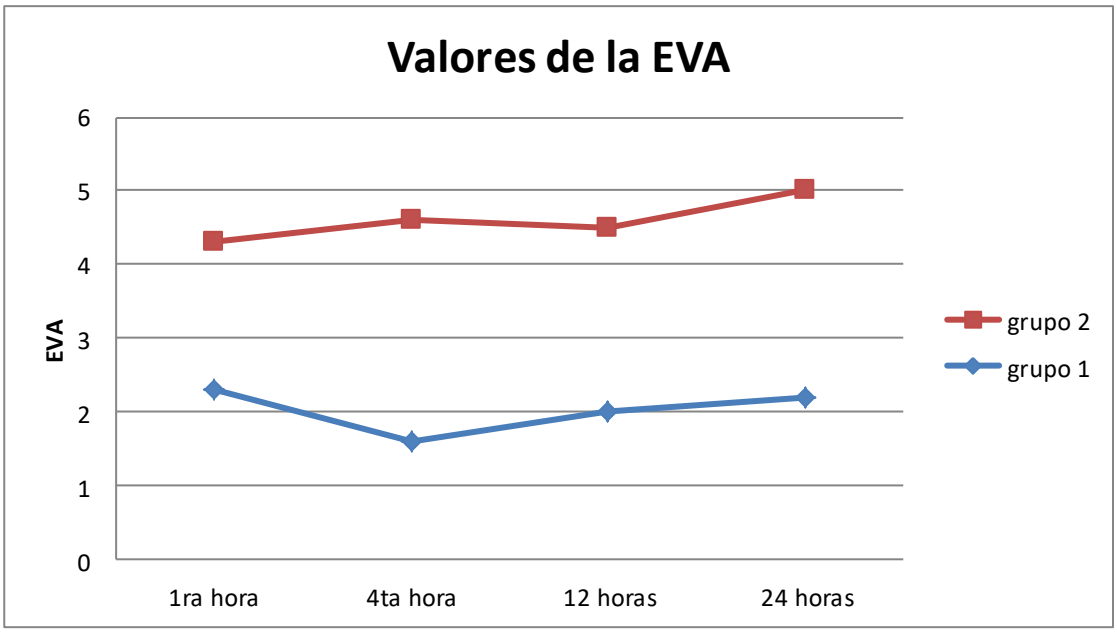
La administración de ketamina se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca, un aumento de la presión arterial y resistencias vasculares tanto a nivel sistémico como pulmonar. El gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta un 25%. Puede producirse un aumento inaceptable del consumo de oxígeno miocárdico en pacientes con cardiopatía isquémica, siendo rara la aparición de arritmias (82). Sin embargo, sus propiedades depresoras miocárdicas directas pueden manifestarse cuando se bloquean las respuestas reflejas simpáticas; así, los benzodiacepinas pueden minimizar las respuestas cardioestimuladoras. Si este efecto corrector supera al estimulante se puede observar caída de la presión arterial al inicio de la inducción anestésica.

En el presente estudio, se encontró estabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica así de la frecuencia del pulso, de modo significativo. Esto pensamos se deba a la dosis subanestésica utilizada, puesto que se conoce que los efectos cardiovasculares de la ketamina son efectos dosis dependientes, secundarios al estímulo sobre el sistema nervioso central y a la inhibición de la recaptación de noradrenalina.

Este es uno de los efectos de la ketamina, porque los diversos efectos del agente anestésico no corresponden a un mecanismo de acción único, sino a mecanismos complejos (83). Para intentar explicar tales efectos estimulantes cardiovasculares, inicialmente se sugirió que el aumento del volumen minuto que acompaña a la taquicardia transitoria se debía al bloqueo o la desensibilización de la actividad refleja barorreceptora, con el subsecuente incremento de la actividad simpática, lo que fue abandonado. Poco después se encontró que realmente el incremento de la actividad simpática obedecía a un mecanismo directo de la ketamina sobre centros simpáticos del sistema nervioso central e inhibición de la captación de la catecolamina neuronal demostrado porque el bloqueo ganglionar impedía los efectos estimulantes cardiovasculares. De otro lado, se sustentó que la ketamina no

promovía la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal, lo que hubiera podido explicar su respuesta hipertensora transitoria e incremento de la frecuencia del pulso. Sin embargo, se halló que más bien inhibe la liberación de catecolaminas adrenales (84). Por todo ello, se admite un incremento en el tono simpático a nivel del sistema nervioso central. En realidad, esos efectos se deberían específicamente a la reducción de la excitación sináptica mediada por tales receptores. (85). Ese es un mecanismo de acción predominante y que define al fármaco como anestésico y analgésico, con acción casi selectiva en los receptores encefálicos NMDA (86), posiblemente sobre subtipos de esos receptores que constituyen los denominados receptores ionotrópicos. Estos son receptores del neurotransmisor glutamato, y son considerados canales iónicos, de los cuales se ha descrito varios subtipos (87), que no están totalmente definidos, pero que serían bloqueados por la ketamina (88). La respuesta hipertensiva no parece estar relacionada a estos receptores NMDA, ni centrales ni periféricos. En estos últimos, experimentalmente en arterias mesentéricas in vitro de rata, la ketamina actúa produciendo más bien vasodilatación (89), mecanismo no esperado en la respuesta hipertensiva y que es independiente de los receptores NMDA que no parecen ser funcionales en la estructura muscular lisa mesentérica.

Por la amplitud y complejidad de los mecanismos de acción de la ketamina, es que deben ser señalados para diferenciarlos en lo posible de su participación en los efectos estimulantes cardiovasculares. (90)



Fuente: Formulario.

Gráfico 4. Valores de la escala visual analógica.

Los valores de la EVA fueron significativamente menores en el grupo que recibió ketamina, en todas las horas estudiadas ($p<0,01$).

Muchos estudios han sugerido que la administración perioperatoria de ketamina pudiera resultar útil para el control del dolor postoperatorio pero los resultados son difíciles de comparar debido a los diferentes regímenes de dosis usadas. (91) La dosis óptima de ketamina resulta controversial. En este estudio se usó ketamina en bolo 0,15-0,25 mg/kg IV. Esta dosis induce concentraciones plasmáticas de ketamina muy bajas con ningún signo significativo de acumulación. (92,93) Esta baja dosis de ketamina (comparada con la de un estudio realizado por Clements et al. que usó dosis de 7,8 mg /kg/min) también evita los efectos psicomiméticos. (94)

Un total de 12 ensayos con 13 brazos de tratamiento compararon una dosis de ketamina en bolo previo a la incisión con el placebo. Se utilizó ketamina R (-) en un brazo de tratamiento (Duriex 2005), ketamina S (+) en un brazo de tratamiento (95) (Scheller 2004) y ketamina racémica en 11 brazos de tratamiento. (96)

Los ensayos recuperados fueron heterogéneos. Las dosis de ketamina variaron casi en siete veces, de 0,15 mg/kg a 1,0 mg/kg IV. Se emplearon diferentes analgésicos y regímenes de tratamiento para la medicación de rescate, y los procedimientos quirúrgicos incluyeron diversas operaciones ginecológicas, abdominales y ortopédicas. Debido a esta disparidad, no se consideró adecuado un metanálisis de los resultados combinados.

Tabla 3. Consumo de analgésicos en el postoperatorio inmediato. (Dosis)

Analgésicos	Grupo de estudio				Total	
	Grupo 1		Grupo 2			
	No.	%	No.	%	No.	%
Dipirona.	23	46	42	33.8	65	35,4
Tramadol.	12	24	38	30.6	50	12,5
Diclofenaco sódico.	13	26	40	32.2	53	22,9
Total	48	100,0	120	100,0	168	100,0

U de Mann-Whitney: -2,644 $p = 0,008$ ($p < 0,05$)

Fuente: Formulario.

Se observa, de forma significativa, una disminución en el consumo de analgésicos, por parte de aquellos pacientes tratados con ketamina de forma preoperatoria. ($p < 0,05$)

Distintos autores opinan que para valorar el efecto preventivo de un fármaco se debe evaluar el consumo de opiáceos y la intensidad del dolor en el período postoperatorio, tanto inmediato como tardío, en lugar del tiempo hasta la primera analgesia. Varios estudios (97,98) usan ketamina preoperatoriamente comparándolo con placebo, pero no lo comparan con la administración postoperatoria de otros fármacos. Otras tres evaluaciones del efecto preventivo de la ketamina se han publicado con resultados dispares. (99,100) Dahl et al. (99), en pacientes a las que se les realiza histerectomía abdominal, comparan la administración de 0,4 mg/Kg iv

de ketamina antes y después de la cirugía con un grupo control. No encuentran diferencias en el consumo de analgésicos mientras que el dolor es menor en el grupo postoperatorio la primera hora. Minegaux et al. (100) comparan la misma dosis de ketamina antes y después de la cirugía con un grupo control durante artroscopias de rodilla. Entre sus resultados destaca un consumo de morfina un 50% mayor a las 24 y 48 h en el grupo control que en los pacientes tratados con Ketamina aunque sin diferencias entre estos últimos, y no demuestran diferencias en la intensidad del dolor entre los tres grupos. Adam et al.18 administran 0,15 mg/Kg iv de ketamina al inicio y final de mastectomías radicales. Evidencian un mayor consumo de morfina en el grupo pre cirugía durante las dos primeras horas, y no refieren diferencias en la intensidad del dolor. (101)

Al analizar el resultado de la prueba U de Mann-Whitney, se encuentra una relación significativa entre la administración de ketamina y una disminución del consumo de analgésicos, con un valor de p para dicha prueba inferior a 0,05.

Tabla 4. Grado de sedación.

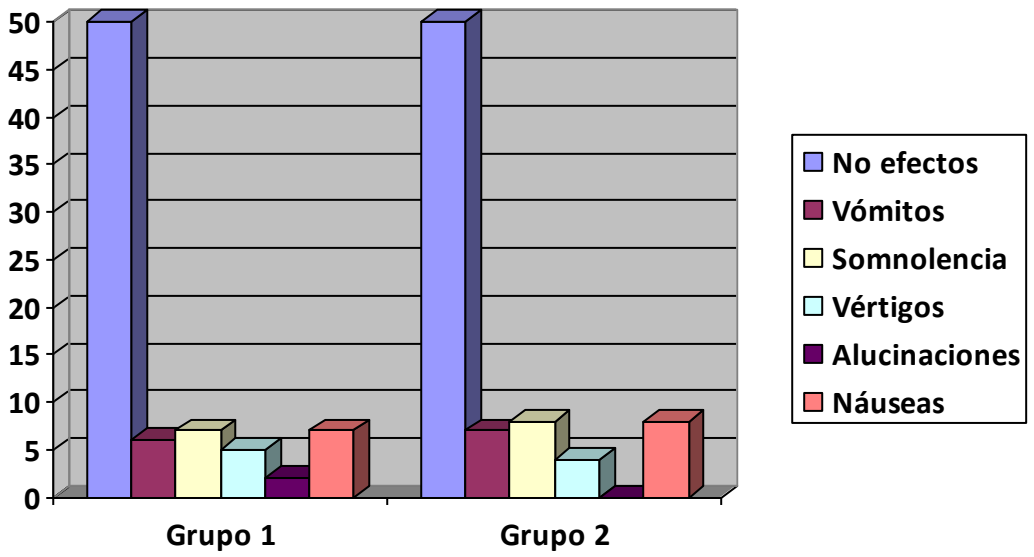
Grado de sedación.	GRUPO DE PERTENENCIA			
	1 **n=72**		**2** **n=68**	
	No.	**%**	**No.**	**%**
Grado 0	41	56.9	39	57.3
Grado 1	22	30.5	21	30.8
Grado 2	5	6.9	3	4.4
Grado 3	4	5.5	5	7.3
Grado 4	0	0	0	0
Grado 5	0	0	0	0
Total.	72	100.0	68	100.0

Método Estadístico t de Students ($p>0.05$)

Fuente: Formulario.

En la tabla número 3 se expresa el grado de sedación alcanzado. Como se puede observar la mayoría de los pacientes estudiados para ambos grupos alcanzó un

Grado de sedación 0. Al comparar ambos grupos para esta variable no existieron diferencias significativas entre los mismos.



Fuente: Formulario.

Gráfico 5. Efectos adversos.

En el gráfico 5 se describen los efectos adversos. Al realizar el análisis estadístico, se vio que no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos. Las náuseas, vómitos y somnolencia estuvieron presentes en este estudio, pero sin significación importante.

En su estudio, Mercadante encontró que tres pacientes experimentaron alucinaciones cuando recibieron ketamina 0,25 mg/Kg. y ketamina 0,5 mg/kg (102). Pacientes con niveles séricos de ketamina menores a 50 microgramos por mililitro no las desarrollaron. Jackson debió disminuir la dosis de ketamina en 5 pacientes debido a efectos psicomiméticos considerables. Ellos también experimentaron flashes de luz, una sensación de "zumbido" en la cabeza y de falta de sobriedad.

(103) Según Mercadante, el diazepam resolvió estos síntomas en dosis de 1 mg IV. Además, Rae asoció aumento en la somnolencia cuando se utilizaba ketamina junto con morfina, lo cual es un efecto dosis dependiente. (104) Otros efectos adversos menos comunes fueron: náuseas, vómitos, boca seca y confusión. Con respecto a la ketamina intranasal, el único efecto secundario reportado fue, en dos pacientes, elevaciones transitorias de la presión arterial. (105)

Adicionalmente, para confirmar sus efectos y acción complejos, se ha encontrado que la ketamina puede expresar una respuesta antidepresiva rápida, cuyo mecanismo no ha sido aún identificado, aunque se ha sugerido que también corresponde a una respuesta en diversos receptores del glutamato. En efecto, se ha hallado que los antagonistas de los receptores NMDA, como la ketamina, son útiles en pacientes resistentes al tratamiento antidepresivo, como en el trastorno depresivo mayor, mejorando en horas lo que con otras terapias lleva hasta meses. (106)

Completa esta complejidad del mecanismo de acción de la ketamina, su influencia sobre la transmisión histaminérgica, al encontrarse que promueve la liberación de histamina en tres regiones límbicas cerebrales.

La ketamina, además de producir una potente analgesia luego de su administración epidural o intratecal, no presenta los efectos colaterales observados en los opioides: depresión respiratoria, prurito, y retención urinaria. Además, no han sido reportadas lesiones neurológicas tras la administración intratecal de ketamina. Sin embargo, sí se han encontrado en animales, por el uso de preservantes como el clorobutanol, por lo cual es importante en el uso clínico emplear la solución libre de preservantes. (107)

La incidencia de efectos adversos ha sido similar a la referida en la literatura, sobre todo en la incidencia de náuseas y vómitos (20-30%). La aparición de efectos psicomiméticos a las dosis utilizadas son poco frecuentes, en el presente estudio se detectó solo dos casos de alucinaciones. (108)

CONCLUSIONES.

El promedio de edad en el estudio fue de 41 años y en ambos grupos predominó el sexo femenino. El mayor número de pacientes fue clasificado dentro del Grupo 1 según la ASA. El tiempo quirúrgico promedio fue de 50 minutos. La TAS, TAD y la FC se mantuvieron estables en ambos grupos. Los valores de la EVA fueron significativamente menores en el grupo que recibió ketamina, en todas las horas estudiadas. Encontramos, de forma significativa, una disminución en el consumo de analgésicos, por parte de aquellos pacientes tratados con ketamina. La mayoría de los pacientes estudiados para ambos grupos alcanzó un Grado de sedación 0, es decir, fácilmente despertables. Dentro de los principales efectos adversos no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos. Otros efectos adversos vistos en ambos grupos fueron las náuseas y los vómitos. El uso de la ketamina preoperatoria resultó eficaz, porque redujo las dosis de analgésicos, no modificó la estabilidad hemodinámica y proporcionó una analgesia efectiva y segura.

RECOMENDACIONES.

- Continuar el estudio sobre el manejo del dolor posoperatorio.
- Incluir la ketamina en el protocolo de manejo del dolor posoperatorio vigente en el Hospital Roberto Rodríguez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. El dolor y su significado a través de la historia. http://www.organizacionessociales.segob.gob.mx/UAOS-Rev4/el_dolor.html . Revisado 6 de febrero del 2015.
2. Obrador A, Benito E. Epidemiología. En: Grau De Castro JJ, Pique Badia JM. Monografía Clínicas En Oncología. Ediciones Doyma SA, España; 2010: 1-11.
3. Arcos AM, Molina B, Collado C Y Cols. Tratamiento farmacológico del dolor postoperatorio en cirugía ambulatoria. En: Manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. Madrid: Ergon, 2011; 36-40.
4. Genove´ M, SanteulariaT, Revuelta M. Manejo perioperatorio del dolor. Revista Mexicana De Anestesiología. Vol. 31. Supl. 1, abril-Junio 2011. Pp S235-S237.
5. Curatolo M, Sveticic G. Drug combination in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2012; 16 (4): 507-19.
6. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. JAMA. 2002; 288: 629-32.
7. Robaux S, Bouaziz H, Cornet C, et al. Acute postoperative pain management at home after ambulatory surgery: a French pilot survey of general practitioner's views. Anesth Analg 2013; 95: 1258-62.
8. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993; 77: 1046-56.
9. Tuerskoy M, Oz Y, Isackson A, Preventive efect of Fentanyl and Ketamine on postoperative pain and wound hiperalgesia. Anesth Analg 1997; 78: 205-209.
10. Davila Cabo de Villa E, Gómez Brito C, Álvarez Barzaga M, Sainz Cabrera H, Molina Lois RM. Anestesiología Clínica. Cienfuegos: Ediciones Damuji; 2001. Pp, 133.
11. Miyamoto H, Saito Y, Kirihara Y, Hara K, Sakura S,Kosaka Y. Spinal coadministration of Ketamine reduses of development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morfine infusion. Anesth Analg 2012; 90: 136-41.

12. Stbhaug A, Breivik K, Eide Pk. Mapping of punctuate Hiperalgesia around a surgical incision demonstrate that Ketamine is a powerful suppresol of central sensibilation to pain following surgery. Acta Anesthesiol Scan 1997; 4: 1124-32.
13. Karanikolas M, Swarm R. Tendencias actuales en el tratamiento del dolor perioperatorio. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Medicina Perioperatoria. 2011; 3:547-563.
14. Gómez Sancho M. Historia clínica del dolor (II). En: Gómez Sancho M, editor. Avances en cuidados paliativos. Las Palmas de Gran Canaria: GAFOS; 2011. p. 240-1 (tomo II).
15. Humberto Sainz Cabrera.La Habana, Cuba. La anestesia epidural continua por via lumbar: antecedentes y descubrimiento. Birmingham, Alabama, USA [citado 27 febrero 2012] Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/la_anestesia_epidural_continua.pdf
16. Muriel C, Madrid-Arias J L. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. ELLA Editorial. Madrid 201: 77-141. C. Voscopoulos, M. Lema. When does acute pain becomes chronic? British journal Anaesthesia, 2010. 105(1): 69 – 85.
17. Gold M. Ion chanels: recent avances and clinical applications. In: Flor H, Kaslo E, Dostrovsky JO, eds. Proceeding of 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press, 2011: 73-92.
18. Saper, C.B. The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu. Rev. Neurosci., 2002, 25:433-469. PUBMED
19. Westfall TC, Westfall DP. NEUROTRANSMISSION: THE AUTONOMIC AND SOMATIC MOTOR NERVOUS SYSTEMS. En: GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. The McGraw-Hill Companie. 11th Ed. 2006, 6.
20. Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how and when? Reg AnesthPain Med 2011; 31: 1- 3.

21. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, Fleisher LA. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. Reg Anesth Pain Med. 2014; 30:516-22.
22. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. I. Evidence from Publisher data. Br J Anaesth. 2002; 89:409-23.
23. Rathmell RD *et al*. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice. Reg Anesth Pain Med. 2011; 31:1-42.
24. Torebjork HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanorreceptive input in capsaicin-induced secondary hypealgesia in humans. J Physiol 1992; 448: 765-80.
25. Ceraso OL. Dolor Ketamina. Dynia 2001; (3): 11-44. D´Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. Br J Anaesth 2010; 101: 8-16.
26. Trainels S, Hartley M, Heinemann SF. Control of proton sensibility of the NMD receptors by RNA splicing and polyamines. Science 1995; 268: 873-876.
27. Hariharan S, Moseley H, Kumar A, Raju S. The effect of preemptive analgesia in postoperative pain relief: A prospective double-blind randomized study. Pain Med. 2012; 10:49–53. [PubMed: 19222770]
28. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. JAMA 2013; 288(5): 629-32.
29. Solca M, Savoia G, Mattia C, Ambrosi F, Betelli G, Berti M, et al. Pain control in day surgery: SIAARTI Guidelines. Minerva Anestesiol 2013; 70 (1-2): 5-24.
30. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques for ambulatory surgery. Int Anesthesiol Clin 2005; 43 (3): 197-204. Rudkin GE, Rudkin AK. Ambulatory surgery acute pain management: a review of the evidence. Acute Pain 2005; 7(1): 41-9.
31. Robaux S, Bouaziz H, Cornet C, et al. Acute postoperative pain management at home after ambulatory surgery: A French pilot survey of general practitioner's views. Anesth Analg 2012; 95: 1258-62.
32. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 2010; 77: 1046-56.

33. Rockerman M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/ morphine, systemic diclofenac and metimazol reduces postoperative morphine cosumption after major abdominal surgery. Anesthesiology 1996; 84: 1027-34.
34. Steffen P, Seeling W, Reiser A, et al. Differential indications for non-opioids for postoperative analgesia III. Analgesic effect of perioperative administration of metamizole plus diclofenac after spinal anesthesia. Anaesthesiol Intesivmed Notfallmed Schmerzther 2013; 32: 496-501.
35. Gottin L, et al. The pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Chir Ital 2011; 47: 12-9.
36. Wall P. The prevention of postoperative pain. Pain 2001; 33: 289-90.
37. Michaloliakou C, Baltagiannis N, Kaastrinaki K, et al. Pre-emptive multi-modal nociceptive blockade, reduce post-thoracotomy pain. Br J Anaesth 1999; 82 (Supl. 1): A685.
38. Uranjek J. preemptive analgesia with metamizol in patients undergoing small, elective operation. Br J Anaesth 1999; 82 (Supl. 1): A684.
39. Alexander R, El-Moalem HE, Gan TJ. Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and ketorolac tromethamine after major orthopedic surgery. J Clin Anesth 2012; 14: 187-92.
40. Santos M y cols. Estudio comparativo de infusiones intravenosas y epidural de morfina para control del dolor postoperatorio en cirugía mayor abdominal. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 1997; 44: 200-201.
41. Clyburn P A, Rosen m, Vickers MD. Comparison of the respiratory effects of i.v. infusions of morphine and regional analgesia by extradural block. Br.J. Anaesth. 1.990; 64: 446-449.
42. Masot J M, y cols. Analgesia postoperatoria con morfina epidural frente a tramadol en perfusión contínua. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 1997; 44 (Sup.) : 205-206.
43. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continous infusion epidural versus intravenous patient- controlled analgesia with opioids: A meta-analysis. Anesthesiology. 2013; 103:1079–88.

44. Chia YY, Liu K,Wang JJ, et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. Can J Anaesth 1999; 46:872–7.
45. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2010; 93:409–17.
46. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient-controlled analgesia: metaanalysis of initial randomized control trials. J Clin Anesth 1993; 5:182–93.
47. Walder B, Schafer M, Henzi I, et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acutepostoperative pain: a quantitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 45:795–804.
48. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for reconsideration? J Clin Anesth 1996; 8:441–5.
49. Gaitini L, Moskovitz B, Katz E. Sublingual buprenorfina compared to morphine delivered by a patient-controlled analgesia system as postoperative analgesia after prostatectomy. *Uro Int* 1996; 57: 227-8.
50. Calderón E y cols. Remifentanil en el postoperatorio inmediato para tratamiento del dolor severo. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 8: 422-27.
51. Desmeules J. Tramadol a review. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 7-12.
52. Gómez A. Tratamiento del dolor postoperatorio: Fármacos. En: De la Torre R. *Guía práctica del dolor postoperatorio*. Aran Madrid. España 2011: 43-56.
53. Zamora A, Espinosa A. Antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento del dolor oncológico. En: González M, Ordóñez G. *Dolor y cáncer hacia una oncología sin dolor*. Editorial Panamericana, Madrid: 2013: 107-135.
54. Muñoz J, Carr D, Sukiennik A, Heinrich W. Tratamiento del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 9: 178-88.
55. White P. Patient-controlled analgesia: an update on its use in the treatment of postoperative pain. *Anesth Clin North Am* 1989; 7: 63-78.
56. Rodríguez M, Rodríguez TM. Sistemas de administración. En: De la Torre R. *Guía práctica del dolor postoperatorio*. Aran Madrid. España 2001: 57-64.

57. Dullenkop FA, Müller R, Dillmann F, Wiedemeier P, Hegi TR, Gautschi S. 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; 37:753–7. [PubMed: 19775039]
58. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: A qualitative review of randomized trials. Br J Anaesth. 2010; 104:401–6. [PubMed: 20207747]
59. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain: A quantitative systematic review of randomized trials. Pain. 2012; 113:61–7. [PubMed: 15621365]
60. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. Anesth Analg. 2005; 100:757–73. [PubMed: 15728066]
61. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. Anesth Analg. 1999; 89:98–103.
62. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative smalldose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg. 2011; 93:606–12.
63. Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynaecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg. 2014; 98:1044–9.
64. Truta E, Vartic M, Cristea AN. Clinical study regarding preemptive analgesic effect of ketamine and remifentanyl in laparoscopic cholecystectomy. Farmacia. 2011; 59:239–45.
65. Darabi ME, Mireskandari SM, Sadeghi M, Salamati P, Rahimi E. Ketamine has no pre-emptive analgesic effect in children undergoing inguinal hernia repair. Acta Med Iran. 2012; 46:451–6.
66. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: A randomized double-blind study. Anesthesiology. 2010; 92:1624–30.

67. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Minerva. Anestesiol. 2014; 70:727–38.
68. Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of Alfa 2-Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2010; 93: 1345-9.
69. Duflo F, Li X, Bantel C et al. Peripheral Nerve Injury Alters the α2 Adrenoceptor Subtype Activated by Clonidine for Analgesia. *Anesthesiology* 2012; 97: 636-41.
70. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. J Biol Chem 1996; 271:5768–76.
71. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2012; 95:985–91.
72. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single dose of gapapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology 2012; 97:560 4.
73. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration-pathophysiological effects in clinical implications. J Am Coll Surg 2002; 195:694–711.
74. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. Anesthesiology 2010; 93:1123–33.
75. Macrae WA. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87:88–98.
76. Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. Anesthesiology 2014; 101:1215–24.
77. Serrano-Atero M, Caballero J, Cañas A y cols. Valoración del dolor (I). *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 94-108.
78. Planells M, García R, Galeano J, López C, Anaya P, Ballester C. et al ¨Factors predicting patients' unit for laparoscopic cholecystectomy on an ambulatory basis¨. Br J Surg. 1997;84, Suppl. 2.
79. Rodríguez LS, Sánchez PCA, Acosta GLR, Sosa HR. Costes: colecistectomía laparoscópica frente a colecistectomía convencional. Rev Cubana Cir 2006; 45: 0-0

80. Pattillo J, Kusanovic R, Salas P, Reyes J, García I, Sanhueza M. et al ¨Colecistectomía laparoscópica ambulatoria: una experiencia factible en un hospital público chileno¨. Rev MédChile. 2014; 132:429-436.
81. Feldman. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7 ed. New York: Elsevier; 2002.
82. Mercer SJ. “The drug of war” - a historical review of the use of ketamine in military conflicts. J R Nav Med Serv. 2009; 95(3):145-50. Wolff K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse. CNS Drugs. 2006;20(3):199-218.
83. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2011; 10(1):43-8.
84. K o YY, Jeong YH, Lim DY. Influence of ketamine on catecholamine secretion in the perfused rat adrenal medulla. Korean J Physiol Pharmacol. 2008; 12(3):101-9.
85. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. Br J Pharmacol. 1983; 79(2):565-75.
86. K otermanski SE, Johnson JW. Mg2+ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. J Neurosci. 2009; 29(9):2774-9.
87. Jerabek H, Pabst G, Rappolt M, Stockner T. Membrane-mediated effect on ion channels induced by the anesthetic drug ketamine. J Am Chem Soc. 2010; 132(23):7990-7.
88. N oh HJ, Bae YM, Park SH, Kim JG, Kim B, Kim YS, et al. The vasodilatory effect of ketamine is independent of the N-methyl-D-aspartate receptor: lack of functional N-methyl-D-aspartate receptors in rat mesenteric artery smooth muscle. Eur J Anaesthesiol. 2011; 26(8):676-82.
89. Seeman P, Guan HC, Hirbec H. Dopamine D2 (High) receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. Synapse. 2009; 63(8):698-704.
90. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. Science. 2010; 329 (5994):959-64.

91. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requeriments in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997; 84: 1086-90.
92. Adam F, Libier M, Ojzustowic T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. Anesth Analg 1999; 89: 444- 7.
93. White PE Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isorners in surgical patients. Anesthesiology 1980; 52: 23 1-39.
94. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. Br J Anaesth 1981; 53: 27-30.
95. Duriex ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. Anesth Analg 1995: 81: 57-62,
96. Scheller M, Bufler J, Hertle 1, Schrieck HJ, Frauke C, Kochs E. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. Anesth Analg 2004; 83: 830-6.
97. Royblat L, Korotkoruchko A, Katz L Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. Anesth Analg 1993; 77: 1161-5.
98. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive erfect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. Anesth Analg 1994; 78: 205-9.
99. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects ni women undergoing abdominal hysterectomy procedures? Anesth Analg 2010; 90: 1419-22.
100. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg 2000; 90: 129-35.
101. Hudspith MJ. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. Br J Anaesth 1997; 78: 731-47.

102. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W. Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study. J Pain Symptom Manage. 2000; 20:246-252
103. Jackson K, Ashby M, Martin P.: "Burst" Ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. J Pain Symptom Manage 2001; 22: 834-42.
104. Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. J Palliat Med. 2005; 8:49-57.
105. Slatkin NE, Rhiner M. Ketamine in the treatment of refractory cancer pain: case report, rationale, and methodology. J Support Oncol. 2013; 1:287-93.
106. Naguib M, Sharif AM, Seraj M. Ketamine for caudal analgesia in children: comparation with caudal bupivacaine. Br J Anaesth 1991; 67(5):559-64.
107. Guignard B., Coste C., Costes H., Sessler D.I., Lebrault C., Morris W., et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg. 2012; 95:103-8.
108. Guillou N., Tanguy M., Seguin P., Branger B., Campion J.P., Malledant Y. The effects of small-dose on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. Anesth Analg. 2003; 97:843-7.

ANEXOS.

Anexo 1.

Formulario.

Nº de Orden. _____ (Ketamina: Grupo **1**, No Ketamina: Grupo **2**)

Nombre y Apellidos: _____ Edad: _____

Sexo:_____ASA:_____ Grupo **1**_____ Grupo **2**_____

***SV**	**Tiempo en minutos**																				
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
TAS																					
TAD																					
FC																					

SV: Signos Vitales

VALORES DE LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA

No dolor (0): _____

Dolor leve de (1-4): _____

Dolor moderado (5-7): _____

Dolor severo (8-10): _____

CONSUMO DE ANALGÉSICOS EN EL POSOPERATORIO INMEDIATO. (DOSIS)

Dipirona. _____

Tramadol. _____

Diclofenaco sódico. _____

GRADO DE SEDACIÓN.

Grado 0----------Paciente despierto y tranquilo.

Grado 1----------Paciente despierto e intranquilo.

Grado 2----------Somnolencia.

Grado 3----------Paciente dormido fácilmente despertable.

Grado 4 ----------Paciente dormido difícilmente despertable.

Grado 5---------- Paciente dormido no despertable.

EFECTOS ADVERSOS POSTOPERATORIOS:

Hipertensión_____ Vómitos: _____ Somnolencia: _____

Náuseas: _____ Prurito: _____

Otras: _____

Anexo 2

Consentimiento Informado por parte del paciente o de sus familiares.

Hospital General Provincial Docente. “Roberto Rodríguez Fernández” Morón.
Departamento de Anestesiología y Reanimación

Yo_____ ciudadano(a) cubano(a) con número de carné de identidad:_____ residente en la siguiente dirección_____ _____, acepto permitir que se aplique ketamina endovenosa, preoperatoria, como medida analgésica, ya que seré intervenido/a quirúrgicamente. Ya que se me ha sido explicado, por parte del personal médico especializado en Anestesiología y Reanimación de esta institución hospitalaria, los posibles riesgos y beneficios.

Admito que durante el curso de la anestesia/operación pueden surgir cambios imprevistos en el estado clínico que obliguen a modificaciones de la atención que se brinda; en este caso el anestesiólogo actuará como guardián, dando prioridad a la seguridad del paciente.

Estoy consciente de la posibilidad de la aparición de efectos, por lo que exonero al anestesiólogo de cualquiera de las complicaciones derivadas del uso de éstos.

También me han sido explicadas la naturaleza y la finalidad de la investigación, así como del acto anestésico. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y todas las dudas han sido resueltas.

Por último, entiendo que puedo retractarme y anular este consentimiento en cualquier momento antes del comienzo de la administración de los medicamentos involucrados en el estudio.

Firma del paciente o familiar: _____Fecha: _____Hora: _____

Nombre del testigo: _____Firma: _____

Nombre del anestesiólogo: _____Firma: _____