



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE
AGUASCALIENTES**

POSTGRADO EN ANESTESIOLOGIA

**USO DE KETAMINA VÍA SUBCUTÁNEA EN EL
POSTQUIRÚRGICO COMO COADYUVANTE PARA
ANALGESIA**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTADO POR: ALEJANDRO CORNEJO
PLACIDO**

**ASESORES: DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES
SOTO Y DR. ADRIAN FRANCO VERDUZCO
PROFESORES ADSCRITOS AL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA**

AGUASCALIENTES, AGS. ENERO 2009

POSTGRADO EN ANESTESIOLOGIA

CARTA DE ACEPTACION



DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DR. VICTOR DIAZ PEREZ

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DR. ADRIAN FRANCO VERDUZCO

ASESOR

MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

RESUMEN

iii

DR. ALEJANDRO CORNEJO PLÁCIDO

ASESORES:

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO

DR. ADRIÁN FRANCO VERDUZCO

PROFESORES ADSCRITOS DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

ENERO 2009

Objetivo: Evaluar la efectividad de la ketamina subcutánea administrada en el periodo post operatorio como coadyuvante para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo.

Diseño de estudio: clínico, prospectivo, comparativo, longitudinal y cegado.

Metodología: Pacientes postquirúrgicos manejados con anestesia general en el hospital de Rincón de Romos y Hospital Miguel Hidalgo en el periodo Abril a Diciembre del 2008, con edad entre 18 y 60 años, ambos sexos, ASA I o II. Se aleatorizó en 2 grupos. Al ingresar a recuperación a los pacientes se les valoro con la EVA. Al Grupo I se administró Metamizol a 15mg/kg de peso mas Ketamina SC a .25mg/kg de peso y al grupo II se administró Metamizol a 15mg/kg de peso y en ambos grupos se evaluó el EVA a los 30, 60, 120 y 240 mins.

Resultados: El total de pacientes 33, 16 hombres y 17 mujeres. En el grupo I se incluyó 17 pacientes y en el grupo II 16. La media de edad en el grupo I fue de 31.9 años y en el grupo II de 29.8 años. El peso de los pacientes en el grupo I fue de 67.6kgs y en el grupo II de 67.8kgs. Al minuto 0 el EVA en los 2 grupos no presento diferencia significativa, no así a los 30 minutos y a los 60 minutos en donde al grupo que se administro ketamina presentaron EVAs menores con diferencia estadísticamente significativa, a las 2 y 4 hrs nuevamente esta diferencia desapareció. En los 2 grupos se valoro la presencia de nauseas o vómito y no presentaron diferencia significativa.

Conclusiones: El uso de ketamina subcutánea en el periodo postquirúrgico mejora la analgesia dada por los analgésicos por un corto periodo sin presentarse afectos adversos atribuibles a su uso.

Palabras Clave: Ketamina, Periodo postquirúrgico, analgesia.

iii

DEDICATORIA

iv

Esta tesis esta dedicada a mis padres, mis hermanas y esposa ya que gracias a su apoyo logre realizar una licenciatura y este postrado dándome siempre su apoyo y entendimiento sin olvidar a mis maestros que me formaron en estos tres años de residencia medica, gracias a ellos fue posible entender y comprender lo aprendido en la teoría ya que con sus conocimientos y experiencia me guiaron siempre de la mejor manera con un sentido de respeto y responsabilidad, sin ellos la teoría no seria aplicable ni entendible en una forma tan productiva, además les agradezco por el amor que me inculcaron a la anestesia.



iv

INDICE DE CONTENIDO

v

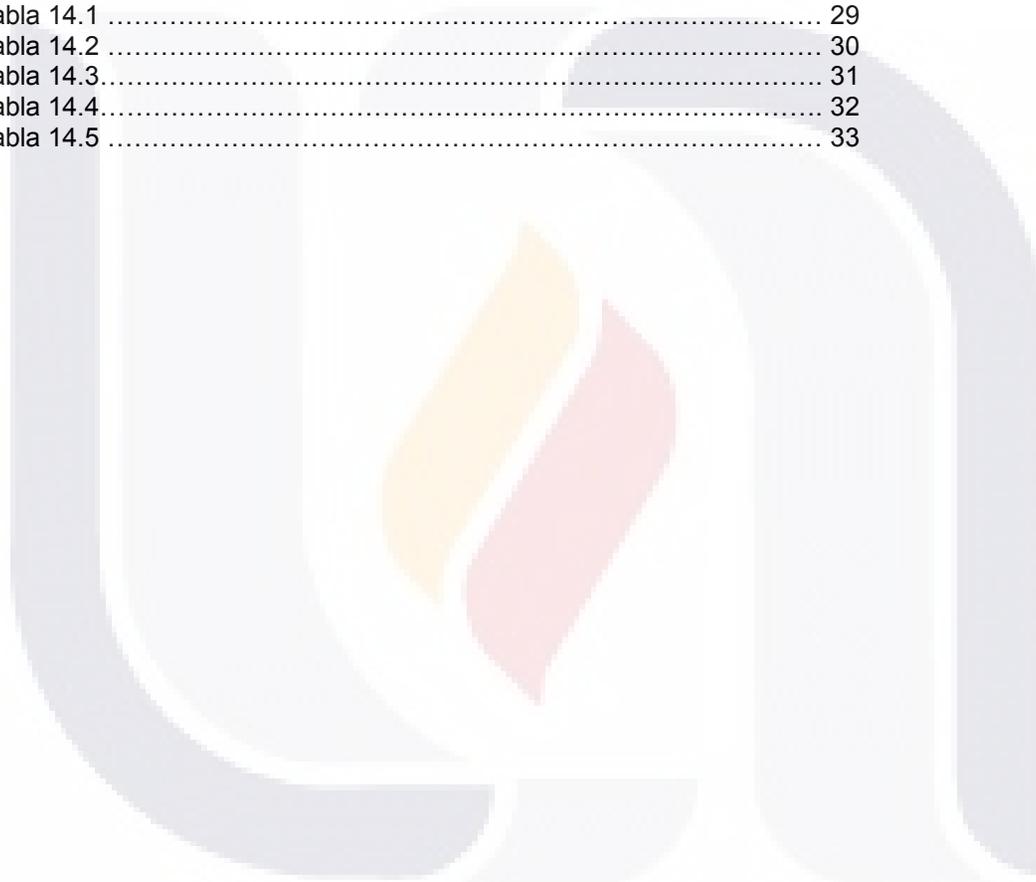
| | |
|---|-----|
| Carta de Aceptación..... | ii |
| Resumen..... | iii |
| Dedicatoria..... | iv |
| Índice de Contenido..... | v |
| Índice de Tablas..... | vi |
| Agradecimientos..... | vii |
| Introducción | 1 |
| Definición del problema | 1 |
| Planteamiento del problema y justificación | 1 |
| Marco Teórico | 2 |
| Características farmacológicas | 3 |
| Mecanismos de acción | 4 |
| Receptor NMDA | 5 |
| Efectos sistémicos de la Ketamina | 6 |
| Efectos secundarios de la Ketamina | 7 |
| Preparación de la solución y vías de administración | 7 |
| Contraindicaciones | 8 |
| Ketamina y el tratamiento del dolor | 9 |
| Evidencia actual del uso clínico en dolor crónico | 12 |
| Recursos para evaluar el dolor | 15 |
| Hipótesis | 17 |
| Objetivo | 18 |
| Tipo de estudio y diseño | 19 |
| Definición del universo | 20 |
| Criterios | 21 |
| Definición de variables | 22 |
| Recolección de datos y Consentimiento informado | 23 |
| Material y método | 24 |
| Procesamiento y presentación de la información | 25 |
| Resultados | 26 |
| Discusión | 35 |
| Conclusiones | 36 |
| Bibliografía | 37 |

v

INDICE DE GRAFICAS Y TABLAS

vi

| | |
|--------------------|----|
| Gráfica 14.1 | 26 |
| Gráfica 14.2 | 27 |
| Gráfica 14.3 | 28 |
| Gráfica 14.4 | 34 |
| Tabla 14.1 | 29 |
| Tabla 14.2 | 30 |
| Tabla 14.3 | 31 |
| Tabla 14.4 | 32 |
| Tabla 14.5 | 33 |



vi

AGRADECIMIENTOS

vii

Un agradecimiento por demás especial a mis asesores ya que esta tesis fue posible gracias al apoyo de ellos, el Dr. Adrián Franco y la Dra María de la Luz Torres. Además de contar con la valiosa colaboración de amigos residentes, a ellos agradezco su participación y apoyo para hacer posible la conclusión de esta tesis. Agradezco además a todos y cada uno de mis adscritos por el apoyo dado en mi residencia.



vii

1. INTRODUCCION:

El dolor es una experiencia subjetiva personal influenciada por cuestiones personales como edad, sexo, antecedentes y cuestiones culturales. El dolor generalmente se presenta ante daño tisular o se relaciona con este, siendo uno de los motivos principales de consulta por parte del paciente. Actualmente es una exigencia por parte del paciente el adecuado control del dolor para mejorar su calidad de vida siendo el anestesiólogo en principal demandado para tal manejo, tanto por parte del paciente como por parte del cirujano tratante. Contamos dentro de los fármacos del anestesiólogo con una gran variedad para este fin, entre ellos los AINEs, los opioides y fármacos coadyuvantes. Los continuos avances en la investigación biomédica han permitido un tratamiento más racional de los pacientes. Se han encontrado nuevas indicaciones para el tratamiento del dolor de fármacos sintetizados, inicialmente, para otros fines (antiepilépticos, antidepresivos, anestésicos,...). Así, el arsenal terapéutico de las Clínicas del Dolor se ha visto sustancialmente enriquecido. La Ketamina es un anestésico disociativo el cual cuenta con aplicaciones, dosis y vías de administración múltiples contando entre sus efectos clínicos el brindar analgesia por múltiples mecanismos aun a dosis bajas y con un mínimo o nulos efectos adversos. Realmente, la calidad en el tratamiento del dolor se consigue cuando es efectivo y se evita la aparición de efectos secundarios. Ello supone un reto para el anestesiólogo.

2. DEFINICION DEL PROBLEMA:

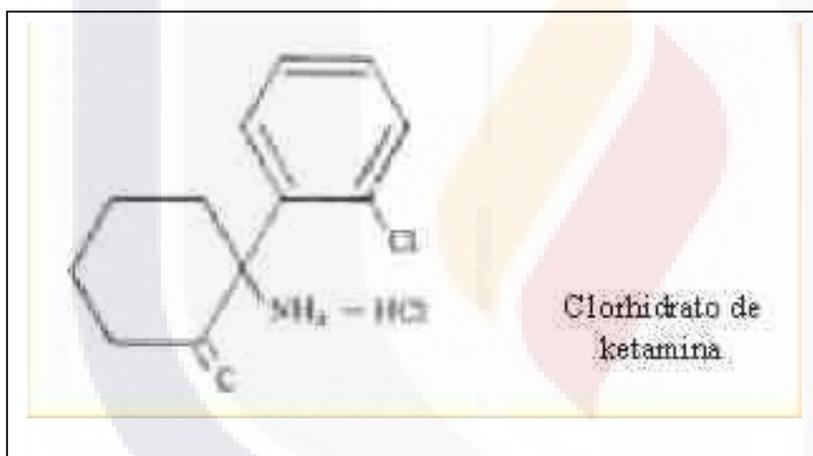
Evaluar la efectividad de la ketamina subcutánea administrada en el periodo postoperatorio como coadyuvante para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION:

Se cuenta en la bibliografía medica con artículos que respaldan y aprueban el uso de ketamina vía subcutánea con efectos clínicos entre ellos la analgesia con dosis bajas y sin presentar efectos adversos, además el costo de la ketamina es mucho menor que el de muchos analgésicos que utilizamos de manera rutinaria. Aunque contamos con evidencia clínica de la seguridad del uso de ketamina por esta vía y con fines analgésicos aun se requiere de mas estudios que evalúen esto.

4. MARCO TEORICO:

La ketamina es un fármaco anestésico con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico. La ketamina se conoce ampliamente desde el punto de vista farmacológico y su efecto analgésico se atribuye principalmente al antagonismo de los receptores excitadores N-metil-D-aspartato. La ausencia de diferentes formas de presentación del fármaco, contrasta con la amplia variedad de indicaciones y formas de administración que se siguen en la práctica, y las múltiples indicaciones, posologías, y combinaciones con otros analgésicos de primera línea. La creciente demanda de nuevos analgésicos y sustancias neuromoduladoras en general para el tratamiento del dolor hace necesario estandarizar el uso de los mismos así como potenciar el desarrollo de nuevas fórmulas de utilización para los fármacos clásicos.

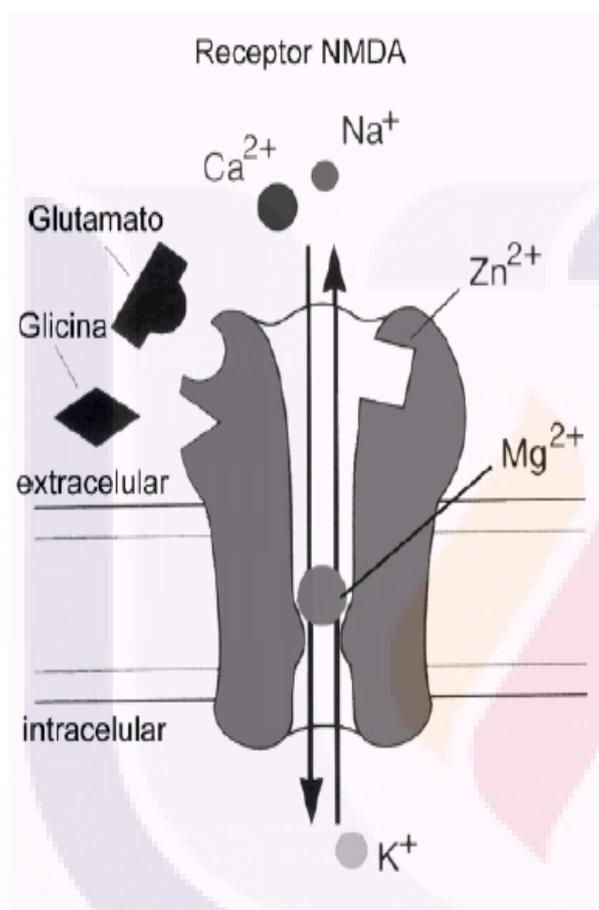


Ketamina

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA). Su

efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio. (1, 2)

Probablemente existen más estudios sobre los receptores de tipo NMDA que sobre cualquier otro receptor en el sistema nervioso. La razón es sencilla, los receptores NMDA además de ser muy abundantes en el sistema nervioso, están implicados en numerosas funciones, algunas de ellas tan importantes para el buen funcionamiento del cerebro como el aprendizaje o la memoria, mientras que en otras ocasiones están implicados en mecanismos de muerte neuronal



La utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en auge en los últimos diez años . Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía oral, intra nasal subcutáneo o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos.

. 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 en los hospitales, para su uso como anestésico, analgésico o sedante , ya que podría aportar interesantes beneficios aún por estudiar.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclo-hexamina) está relacionada estructuralmente con la fenciclidina y la ciclohexamina. Existen dos isómeros, uno S (+) y otro R. 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 psicotrópicos más leves. (3)

Es parcialmente soluble en agua y alcohol, forma una sal blanca cristalina con un pKa de 7,5. Su unión a proteínas plasmáticas es del 47% El fármaco es metabolizado en hígado, un requisito para la finalización de su actividad. La ketamina posee un metabolito activo, la norketamina. 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 $t_{1/2}$ de eliminación de la ketamina es de 2 a 3 horas. (4, 5)

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), intranasa, subcutánea, rectal, epidural o intradural. Es precisamente en el tratamiento del dolor crónico donde las vías oral y subcutánea 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. (6, 7)

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. (8)

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.

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 y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico. También 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. 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 μ , 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 del asta dorsal. (1, 9)

Receptores NMDA

Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos.

El glutamato es el principal aminoácido excitatorio del SNC, puede participar en los procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y kaínicos). La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica del SNC.

El glutamato o sus agonistas (NMDA, AMPA o ácido kaínico) están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso).

Los antagonistas de los receptores NMDA, abren un nuevo horizonte en el tratamiento del dolor, habitualmente requieren la asociación de otros analgésicos, normalmente actúan como coadyuvantes.

EFFECTOS SISTEMICOS D ELA KETAMINA

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

En el estado anestésico que produce la ketamina los pacientes tienen analgesia profunda, pero mantienen los ojos abiertos y muchos reflejos (corneal, tusígeno, deglutorio) que no deben asumirse como protectores; no hay recuerdos de la cirugía o la anestesia. Las pupilas se dilatan moderadamente y aparece nistagmo; hay lagrimeo, salivación y movimientos de la cabeza y las extremidades. Prácticamente ninguno de estos efectos aparecen cuando se utiliza ketamina a dosis subanestésica para el tratamiento del dolor crónico. (10)

La ketamina, a causa de sus efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central, aumenta el metabolismo cerebral y por tanto, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal (PIC) (1)

Efectos sobre el Sistema Cardiovascular

Aumenta la frecuencia cardíaca y 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. (11)

Estos efectos son dosis dependientes, secundarios al estímulo sobre el sistema nervioso central y a la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Sin embargo, sus propiedades depresoras miocárdicas directas pueden manifestarse cuando se bloquean las respuestas reflejas simpáticas; así, las benzodiazepinas 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.

Efectos sobre el Sistema Respiratorio:

Puede producir una bradipnea transitoria tras una dosis bolo de 2 mg/kg. La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial (12); así, cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reactiva de la vía aérea y broncoespasmo, se mejora la distensibilidad pulmonar, siendo tan efectiva como el halotano, bien por un mecanismo simpaticomimético, bien por su capacidad de antagonizar directamente los efectos espásticos del carbacol y la histamina. También produce un incremento de la salivación, particularmente en niño.

Efectos secundarios de la Ketamina:

Como efectos menos frecuentes e indeseables, se han observado:

- Incremento de la presión intraocular.
- Fenómenos de despertar: alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión.
- Anorexia, náuseas, vómitos.
- Erupción cutánea.
- Hiperglucemia.
- Inhibición de la agregación plaquetaria sin traducción clínica.
- Anafilaxia, hipertermia maligna.
- Apnea, laringoespasma, edema pulmonar, desaturación transitoria.
- Dependencia y tolerancia, dependencia psicológica. (1, 13)

Preparación de la solución para uso clínico y vías de Administración:

La vía tópica, aplicando ketamina a 0.24-0.37 mg/kg en forma de gel sobre el área dolorosa, fue efectiva en el alivio del dolor causado por distrofia simpática refleja, neuralgia postherpética o síndrome postlaminectomía y radiculopatía. Tras la administración del gel, los pacientes experimentan un calentamiento de la zona, seguido de una relajación muscular y aumento de la flexibilidad, para finalmente experimentar alivio del dolor. No se observaron efectos secundarios destacables. La administración transdérmica de ketamina mediante un parche, ha demostrado tener un efecto analgésico coadyuvante significativo para el dolor agudo postoperatorio tras cirugía ginecológica.

Puesto que las capas más superficiales de la epidermis representan una barrera impenetrable para la mayoría de drogas, la iontoforesis ha sido propuesta para facilitar la permeabilidad de ésta a los fármacos, facilitando la penetración a nivel tisular local y, por tanto, incrementando las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Por vía intranasal se ha evaluado recientemente la seguridad y eficacia de ketamina en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico con efectos adversos leves a nivel local como rinorrea, irritabilidad nasal, etc.(14)

La administración subcutánea de infusiones de ketamina es de gran utilidad cuando la canulación de una vía venosa es un problema y puede suponer un retraso en el inicio del tratamiento.

La administración de ketamina racémica por vía epidural se ha venido realizando desde hace 20 años en combinación con morfina y/o anestésicos locales si bien su mecanismo de acción no está del todo aclarado. Podría actuar mediante la supresión específica laminar del asta posterior, a través del sistema opioide endógeno y el sistema de la sustancia gris periacueductal y, además, bloqueando canales de calcio por el antagonismo no competitivo de receptores N-metil-D-aspartato . Por vía espinal su empleo se ha consolidado menos, en particular por la neurotoxicidad asociada a las sustancias conservantes . Por esta vía, la ketamina se comporta como un anestésico local de acción rápida, muy similar a Lidocaína al 2% (15)

Es uno de los usos de la ketamina más habituales hoy en día, tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico. Esta indicación se ve favorecida por la versatilidad de vías de administración que tiene la ketamina.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- hipersensibilidad a ketamina o derivados
- circunstancias en que la hipertension arterial pueda ser peligrosa

b) Relativas:

- hipertensión arterial leve-moderada
- insuficiencia cardiaca congestiva crónica
- isquemia miocárdica
- enfermedad psiquiátrica
- intoxicación alcohólica o historia de abuso de alcohol.

Otras patologías a tener presentes son: porfiria aguda intermitente, convulsiones, glaucoma, hipertiroidismo, infección pulmonar o respiratoria superior, masas intracraneales, hidrocefalia, etc.

LA KETAMINA Y EL TRATAMIENTO 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.

Se eligió la ketamina en un estudio de Rogers y colaboradores, por tratarse de un fármaco que produce analgesia a través de múltiples localizaciones del sistema nervioso central, no sólo a nivel cortical sino también a nivel de médula espinal. La valoración del comportamiento de dolor se reduce en condiciones de alerta disminuida ante el estímulo doloroso. 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 (16)

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, con elevada eficacia. Además proporciona un efecto sinérgico ahorrador de morfina con mínima toxicidad administrada por vía im, iv o epidural. (17)

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. (18) Por **vía caudal** en niños, la administración de S-

Ketamina proporciona una analgesia intra y postoperatoria más efectiva que por vía intramuscular para cirugía de hernia inguinal (19 , 20)

Por **vía intravenosa**, la administración preoperatoria de Ketamina no proporciona analgesia preventiva, aunque su administración postoperatoria proporcionó un efecto hipnótico breve y un efecto . 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. (21)

- En dolor agudo musculoesquelético:

Comparada con morfina, la infusión continua por vía subcutánea de ketamina fue más efectiva que la administración intermitente de morfina, donde se presentaron una mayor incidencia de náuseas y vómitos. Los pacientes del grupo de ketamina se encontraban más alerta y con menores repercusiones respiratorias y hemodinámicas .

Así mismo, la infusión continua por vía subcutánea de ketamina demostró ser más eficaz que la de morfina a la misma dosis (0.1 mg/kg/h). Los pacientes del grupo de ketamina estuvieron más alerta, cooperantes, requirieron menos supervisión e iniciaron antes la rehabilitación y restauración de la función muscular. (22)

- En dolor agudo de origen espinal:

En el dolor de origen espinal por traumatismo grave con alteración sensitiva y motora de miembros inferiores, que resultó rebelde a la terapéutica analgésica convencional, la titulación de ketamina y haloperidol, primero por vía subcutánea cada hora, hasta encontrar la dosis adecuada y, posteriormente, por vía oral pautada cada 8 horas, resultó eficaz en el control de los síntomas . De una dosis de 10 mg/8 horas se llegó a 25 mg/8 horas antes del alta del paciente.

Mecanismo de Acción de Ketamina en el Dolor Crónico

La ketamina actúa a dos niveles, central y periférico. La ketamina también inhibe la recaptación de serotonina y dopamina e inhibe los canales voltaje-dependientes de sodio y potasio. El mecanismo de acción en la reversión de la tolerancia a opioides se cree que es debido a una interacción entre NMDA (23), la vía del óxido nítrico y el receptor opioide. Debido a esta diversidad de mecanismos de acción, se comprende que la ketamina tiene un papel potencial muy interesante en diferentes situaciones que cursan con dolor crónico. (23)

Ketamina en el Tratamiento del Dolor Crónico

El dolor crónico es una de las indicaciones actualmente de más impacto para ketamina, particularmente administrada por vía oral, intranasal, intradérmica y epidural . en dolor oncológico del paciente terminal los resultados refuerzan su utilización (24)

- La administración por vía oral de ketamina en dolor crónico ha despertado un enorme interés en terapéutica, en especial sobre aspectos relacionados con la dosis eficaz y la tolerabilidad e incidencia de efectos indeseables por esta vía a dosis subanestésicas

Actualmente, el uso más frecuente de ketamina es en el manejo de episodios de **dolor neuropático** agudo y crónico refractario, generalmente en situaciones en que importantes dosis de opioides han contribuido al desarrollo de hiperalgesia severa. Ambos efectos, dosis elevadas de opioides y la hiperalgesia relacionada con esto, son mediados por la activación del receptor NMDA al menos parcialmente y, por lo tanto, un bloqueo del receptor de la manera en que lo hace (al menos teóricamente) la ketamina, podría ser una opción terapéutica.

El tratamiento del dolor central en general, definido como el dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso central (vía espinotalámica), continua siendo un auténtico reto terapéutico. A pesar de un enfoque farmacológico estándar (escalera analgésica de la OMS) en combinación con drogas de primera y segunda línea con anticonvulsivantes, antidepresivos, baclofeno, agonistas alfa-adrenérgicos y fármacos anestésicos antiarrítmicos por vía oral, algunos de estos pacientes experimentan dolor neuropático severo. Es en este punto cuando los métodos de tratamiento no tradicionales pueden ser explorados, incluyendo dosis subanestésicas de ketamina y de su enantiómero activo S(+)-ketamina y dextrometorfano .

Por vía intravenosa, se ha administrado ketamina a dosis subanestésicas para el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo con buenos resultados clínicos . Se observa un beneficio progresivamente creciente con cada infusión realizada hasta el total control del dolor y sorprende la prolongada duración del efecto analgésico. (25)

En otro estudio donde se evaluaba el dolor de la neuralgia post herpética se observó que la infusión intravenosa de ketamina, pero no de morfina, producía un alivio significativo del dolor. Este resultado se reprodujo también en otro estudio, pero en ambos la incidencia de efectos secundarios fue del todo inaceptable. (26) Los autores especulan con la posibilidad de que la ketamina resulte más efectiva en pacientes con dolor de elevada intensidad que en aquellos con dolor moderado. En el tratamiento del **dolor oncológico** la ketamina también parece cobrar importancia. Permite reducir los requerimientos de morfina en aquellos pacientes con cáncer en situación terminal y dolor crónico, en los que la dosis de morfina sea insuficiente o parcialmente efectiva .(27 , 28) Por vía epidural en pacientes terminales con cáncer, bajas dosis de ketamina epidural o neostigmina, pero no midazolam en combinación con morfina por vía epidural, ha demostrado ser más eficaz en el control del dolor y proporciona una analgesia más prolongada que morfina epidural sola.

En niños con dolor neuropático crónico de origen oncológico, la ketamina ha demostrado su eficacia por vía intravenosa, subcutánea y oral en el tratamiento del dolor, asociada a morfina y benzodiazepinas.

EVIDENCIA ACTUAL DEL USO CLÍNICO EN DOLOR CRÓNICO

1. Crisis de Dolor Agudo en Dolor Neuropático Crónico

Numerosos estudios bien documentados (nivel IV), indican que la infusión de ketamina tiene interés en el dolor crónico agudizado, con evidencia de reducción en hiperalgesia y reducción progresiva en la dosis de morfina y de otros opioides .

2. Dolor Central

La efectividad de la ketamina por vía oral o parenteral ha sido estudiada en 9 pacientes con dolor central y disestesia por lesión de médula espinal (nivel II) y en uno con dolor neuropático por lesión de la cola de caballo (nivel IV) . La ketamina redujo tanto el dolor evocado, como el dolor continuo, con la aparición leve de efectos indeseables. En un caso fue utilizada como único analgésico. (29 , 30)

3. Síndrome de Dolor Regional Complejo

Dos trabajos (nivel IV) describen el alivio completo del dolor utilizando ketamina por vía epidural en pacientes refractarios a otras terapias . En un paciente, no obstante, no se comenta la utilización de fisioterapia o rehabilitación concomitante, mientras que los demás casos fueron sometidos a terapia física intensiva, que pudo haber contribuido, al menos en parte, a mejorar los resultados obtenidos. El uso de bolos de ketamina provocó en algún caso la aparición de cefaleas intensas y náuseas inaceptables (31)

4. Fibromialgia

Este grupo incluye una gran variedad de diagnósticos, pero con el denominador común de descriptores neuropáticos de su dolor:

Dos ensayos clínicos randomizados (nivel II), comunican 46 pacientes que cumplían los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología para Fibromialgia . En ellos, la ketamina fue comparada con morfina, lidocaína, naloxona y placebo, sin que ninguno de estos tratamientos mostrara beneficio alguno. La ketamina, en cambio, aumentó la reducción de

intensidad y la duración del dolor en puntos gatillo, dolor referido, sumación temporal, hiperalgesia muscular y dolor muscular en reposo. (33)

5. Dolor Isquémico

El dolor isquémico provocado por la arteriosclerosis, de pobre respuesta a opioides, posee un componente doble, nociceptivo y neuropático.

Ocho pacientes con dolor de reposo en extremidades inferiores recibieron ketamina o morfina intravenosa aleatoriamente (nivel II). La intensidad del dolor, medida mediante una escala analógica visual, fue muy variable durante y después de todas las infusiones. Los tres pacientes que experimentaron poca o ninguna mejoría con morfina tenían elevadas puntuaciones basales, y los datos recogidos sugirieron que 0.15 mg/kg de ketamina son equipotentes con 10 mg de morfina. Los autores concluyen que la ketamina presenta un efecto analgésico dosis-dependiente en el dolor isquémico (32)

6. Dolor Neuropático de Origen Inespecífico

- Otro estudio (nivel II), determina los respondedores a ketamina mediante titulación oral. Posteriormente, los pacientes fueron randomizados en un ensayo que permitía realizar test aleatorios ciegos a cada paciente. Tan solo 9 de los 21 pacientes mostró suficiente beneficio como para entrar en el estudio, y sólo 2 respondieron suficientemente para continuar en el estudio con ketamina oral tras el mismo. (34)

7. Dolor Orofacial

En 8 pacientes diagnosticados de neuralgia del trigémino y que presentaban dolor facial de tipo neuropático refractario a otras terapias convencionales, se administró ketamina racémica por vía intramuscular (nivel IV). En 3 de ellos, cuyo dolor tenía una evolución inferior a 3 años, se produjo un alivio estable y duradero (>12 h). En el resto de los pacientes, que presentaban un cuadro de evolución superior a 5 años, no se obtuvo alivio alguno a pesar de la escalada de dosis de analgésicos. (35)

8. Dolor de Muñón/Miembro Fantasma

Un estudio con ketamina IV en 11 pacientes (nivel II), comunicó un descenso en el dolor de muñón). La ketamina aumentó significativamente el umbral de dolor y redujo la hiperpatía, aunque con efectos indeseables en 9 pacientes (36)

9. Neuralgia Postherpética

Un estudio (nivel II) comparó ketamina, morfina y placebo en 8 pacientes con neuralgia postherpética en varias localizaciones. La ketamina produjo un alivio significativo del dolor y redujo la alodinia y la hiperpatía, pero produjo efectos secundarios en todos los pacientes.

Los umbrales de dolor permanecieron inalterados, aunque como resultado interesante la cualidad de la sensación cambió.

Posiblemente no disponemos de evidencia suficiente para abogar por el uso rutinario de la ketamina en dolor crónico. A pesar del uso de ketamina durante 30 años, existen escasos estudios de calidad, con adecuado número de pacientes, que aclaren el lugar que ocupa esta droga en el tratamiento del dolor crónico. Esto no sorprende dada la abundancia de receptores de NMDA que usan glutamato como principal agonista en el sistema nervioso central y periférico y lo imposible de bloquear tal amplitud de receptores sin obtener efectos adversos; sin contar con el potencial efecto de ketamina sobre otros receptores, como ya ha sido comentado

La mayoría de los estudios sugieren que la ketamina puede utilizarse eficazmente para reducir los síntomas de alodinia, hiperalgesia e hiperpatía . No obstante, no todos los pacientes con dolor crónico nociceptivo y/o neuropático responden igualmente a la ketamina, con lo que se establecen varios patrones de respuesta: completa, parcial, nula. Parece ser que la mejor respuesta se obtiene en pacientes jóvenes con poco tiempo de evolución del dolor (>5 años), aunque en otro estudio se obtiene justamente lo contrario. La ketamina puede utilizarse por múltiples vías de administración .

La vía parenteral en general no es operativa a nivel extrahospitalario. La administración por vía oral está sujeta a un importante efecto primer paso hepático . La seguridad de la administración intratecal de ketamina no está clara y se han comunicado casos de neuropatía desmielinizante y vasculitis linfocitaria focal a nivel de la infusión . Todos los estudios utilizaban ketamina con cloruro de bencetonio como conservante. En estudios desarrollados en animales, sin conservantes, no se ha visto lesión alguna en el sistema nervioso central. Un estudio con ketamina transdérmica en parche para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en cirugía ginecológica pareció proporcionar datos concluyentes, sin embargo, en estudios posteriores más rigurosos, utilizando dolor inflamatorio, el uso de ketamina infiltrada a nivel de la lesión ofreció un efecto analgésico breve

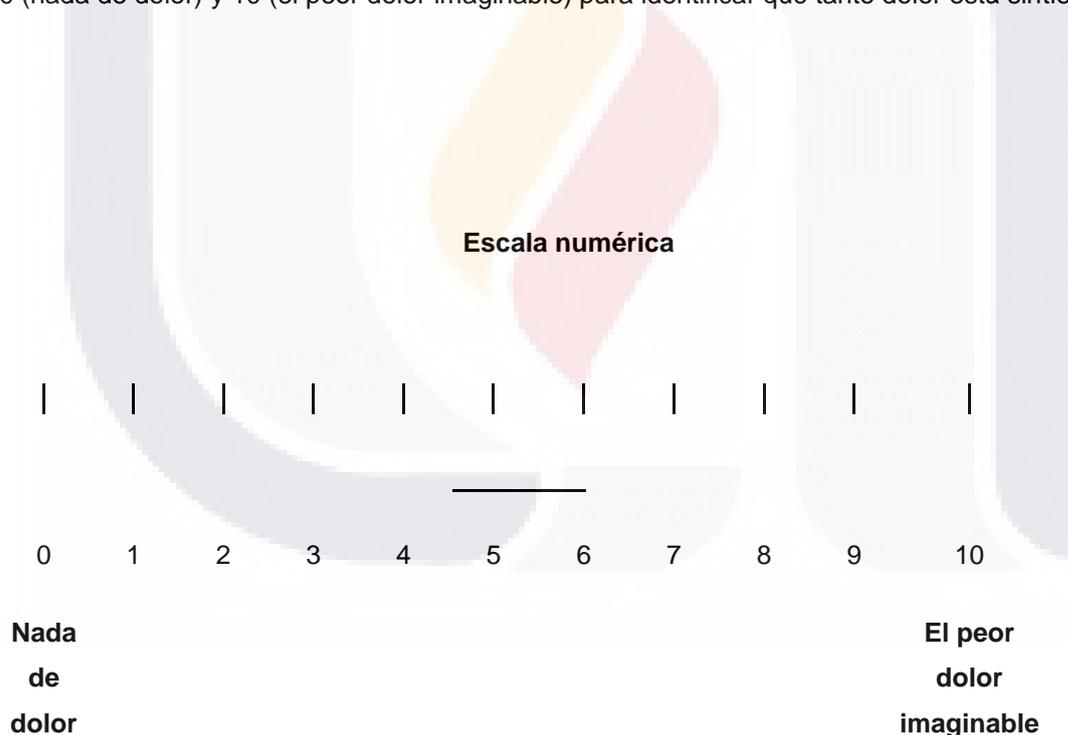
Por vía parenteral, iv ó sc, la administración de ketamina en el rango de 0.125-0.3 mg/kg/h parece ser adecuada (nivel II), aunque podemos encontrar estudios con dosis mayores y menores.

Clements encontró aumentos notables del umbral de dolor ante concentraciones plasmáticas de ketamina racémica superiores a 160 ng/ml, en un modelo experimental de dolor isquémico, confirmado en otros estudios. Esta concentración puede calcularse para infusiones sc de 0.05 mg/kg/h (3-5 mg/h para un adulto).

Recursos para evaluar el dolor

Los recursos para evaluar el dolor ayudan a los pacientes a describir el dolor que sienten. Siendo instrumentos útiles para que el paciente exprese la ausencia o presencia del dolor y la intensidad del mismo. La escala del dolor es un recurso que se usa comúnmente para describir la *intensidad* del dolor, o qué tanto dolor está sintiendo el paciente. Las escalas del dolor incluyen la escala de clasificación numérica, la escala análoga visual (EVA), la escala de categorías y la escala de rostros de dolor.

En la escala de clasificación numérica, a la persona se le pide que seleccione un número entre 0 (nada de dolor) y 10 (el peor dolor imaginable) para identificar qué tanto dolor está sintiendo.



La escala análoga visual es una línea recta cuyo extremo izquierdo representa nada de dolor y el extremo derecho representa el peor dolor. Se pide a los pacientes que marquen la línea en el punto correspondiente al dolor que sienten. Instrucciones: Pida al paciente que indique en la línea en dónde está el dolor en relación con los dos extremos. Esta calificación es sólo una

aproximación; por ejemplo, una marca en el medio indicaría que el dolor es aproximadamente la mitad del peor dolor posible.

En la escala de categorías de dolor hay cuatro categorías: nulo, leve, moderado y fuerte. Se le pide al paciente que seleccione la categoría que describe mejor el dolor que siente.

En la escala de categorías de dolor hay cuatro categorías: nulo, leve, moderado y fuerte. Se le pide al paciente que seleccione la categoría que describe mejor el dolor que siente.

Escala de categorías

Ninguno (0)

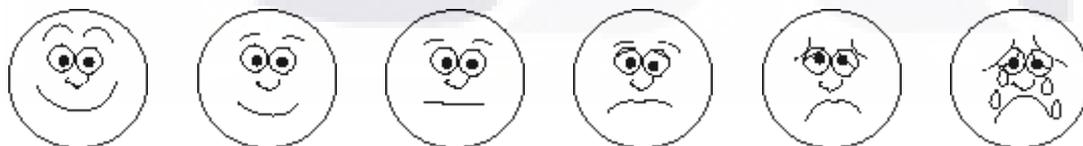
Leve (1-3)

Moderado (4-6)

Fuerte (7-10)

Escala de rostros de dolor

La escala de rostros de dolor usa seis rostros con expresiones diferentes en cada uno. Cada rostro representa ya sea a una persona que está feliz porque no siente dolor o que está triste porque siente algo o mucho dolor. Se le pide a la persona que seleccione el rostro que describe mejor cómo se siente. Esta escala de clasificación puede usarse con pacientes de 3 años de edad y mayores. (37)



0 2 4 6 8 10

| | | | | | |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|---|
| Muy contento; sin dolor | Siente sólo un poquito de dolor | Siente un poco más de dolor | Siente aún más dolor | Siente mucho dolor | El dolor es el peor que puede imaginarse |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|---|

5. HIPOTESIS

Ha : La ketamina vía subcutánea mejora la analgesia que brindaban los analgésicos al paciente en el periodo posquirúrgico .

Ho : La ketamina vía subcutánea no mejora la analgesia que brindaban los analgésicos al paciente en el periodo posquirúrgico .

6. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la efectividad de la ketamina administrada vía subcutánea como coadyuvante en el manejo del dolor post quirúrgico en pacientes manejados con anestesia general.

OBJETIVOS ESPECIFICOS :

Evaluar la efectividad analgésica de la ketamina

Observar si se presenta algún efecto adverso asociado a la ketamina

7. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Es un estudio clínico , aleatorizado , comparativo , prospectivo y cegado

8. DEFICION DEL UNIVERSO

Pacientes del hospital miguel hidalgo y del hospital general de rincón de romos posquirúrgicos manejados bajo anestesia general con edad entre 18 y 60 años d edad ,ambos sexos , ASA II o ASA II , a quien se solicitó su consentimiento y aceptaron ser incluidos en el estudio .

9. CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSION :

- Pacientes post quirúrgicos
- Manejados bajo AGB
- Ambos sexos
- Edad entre 18 y 60 años
- ASA I / II

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- Hipersensibilidad a Ketamina

- ASA III – V

- Anestesia regional

- Hipertensión arterial

- Enfermedad psiquiátrica

- Intoxicación etílica

- Glaucoma

Hipertiroidismo

Rechazo del paciente

CRITERIOS DE ELIMINACION : Dolor excesivo y administración de otro analgésico

10.DEFINICION DE VARIABLES

Edad : Tiempo que una persona a vivido desde su nacimiento , es una variable cuantitativa , continua . Indicador : Expresado en años . Indicador : años y meses .

Genero : Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos . Es una variable cualitativa . Indicador masculino o Femenino .

Nauseas: Sensación de tener urgencia de vomitar . Es una variable cualitativa nominal. Indicador: Es expresada por el paciente . Índice : Si o No

Vomito: Expulsión del contenido gástrico a través del esófago y fuera de la boca. Es una variable cualitativa nominal. Indicador: Presencia del mismo. Índice Si o NO.

EVA : Escala visual análoga . La EVA instrumento de medicion piloteado y validado consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EVA es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad, permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor. Es una variable cualitativa politomica . Expresado en numero de 0 a 10 . Indicador : indicado por el paciente

**11. RECOLECCION DE DATOS Y CONSENTIMIENTO
INFORMADO**

Nombre del paciente : _____ Fecha : _____

Edad : _____ Sexo : _____ Cama _____ Hospital _____

Diagnostico : _____ Cirugía : _____

Yo _____
autorizo al anestesiólogos a administrar los medicamentos que se me explico con fines de disminuir el dolor posterior a la cirugía que se me realizara , se me explico en forma clara y con lenguaje sencillo los beneficios , riesgos o posible complicaciones . He comprendido satisfactoriamente la naturaleza y propósito de los fármacos y acepto se me administren .

Aguascalientes ; Ags . a _____ de _____ del 2008 .

Nombre y Firma del pacientes : _____

Anestesiólogo : _____

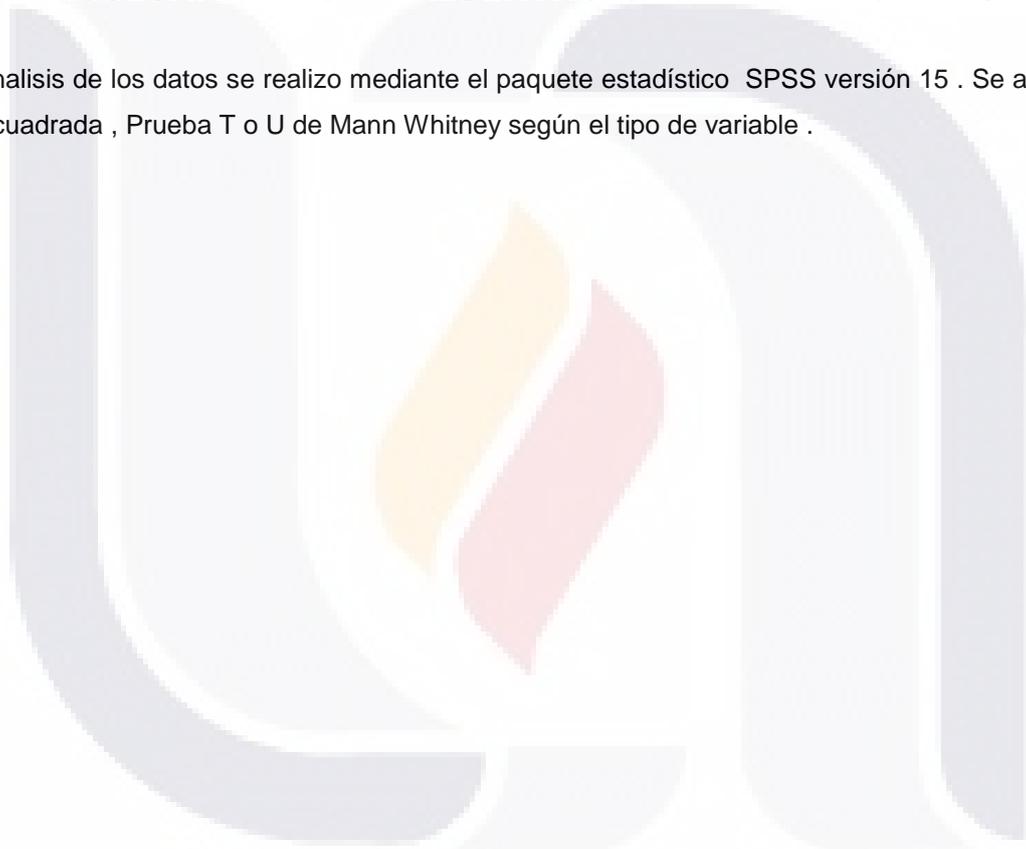
12. MATERIAL Y METODO

Pacientes post quirúrgicos manejados con anestesia general en el periodo abril – diciembre 2008 , ambos sexos , ASA I o ASA II , que fueron informados y aceptaron y firmaron el consentimiento informado . Al ingresar a recuperación a todos los pacientes se les valoro el nivel de dolor mediante la EVA , se aleatorizaron a los pacientes en 2 grupos y se les administró al grupo I metamizol 15 mgs/Kg de peso mas Ketamina .25 mgs / kg de peso vía SC y al grupo II se le administró únicamente Metamizol 15 mgs / Kg de peso y se evaluó el EVA a ambos grupos , así como la presencia o no de nauseas o vomito en ambos grupos y se compararon los resultados .

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

13. PROSESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION

El analisis de los datos se realizo mediante el paquete estadístico SPSS versión 15 . Se aplico Chi cuadrada , Prueba T o U de Mann Whitney según el tipo de variable .



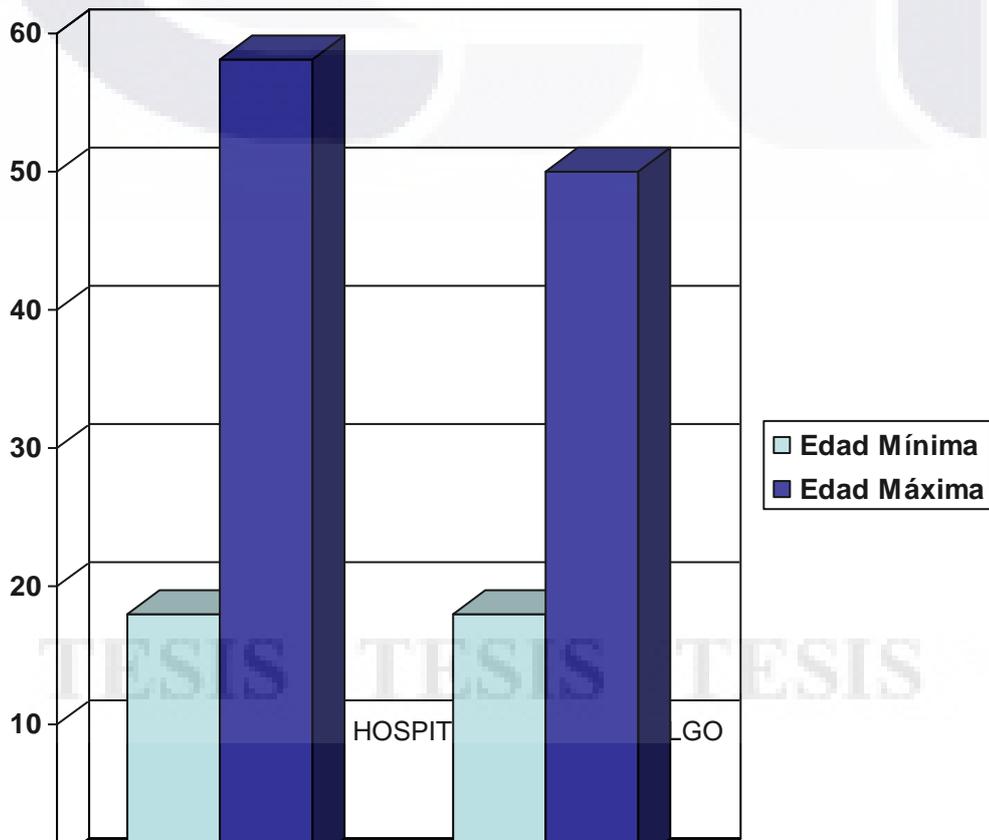
TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

14 . RESULTADOS

EDAD

El universo estudiado fue de 33 pacientes , con edad comprendida entre 18 y 60 años de edad . En ambos grupos las edades fueron muy similares sin diferencia estadística significativa . La edad menor en el grupo I fue de 18 años lo mismo que el grupo II y las edad máxima en el grupo I fue de 58 años y en el grupo II de 50 años . Su p fue de .57 mediante prueba T .Con una media en el grupo I de 31.94 y frecuencia de 17 y en el grupo II una media de 29.81 con una frecuencia de 16 . Por lo cual no existe diferencia significativa entre los grupo lo cual no indica que son similares y comparables .

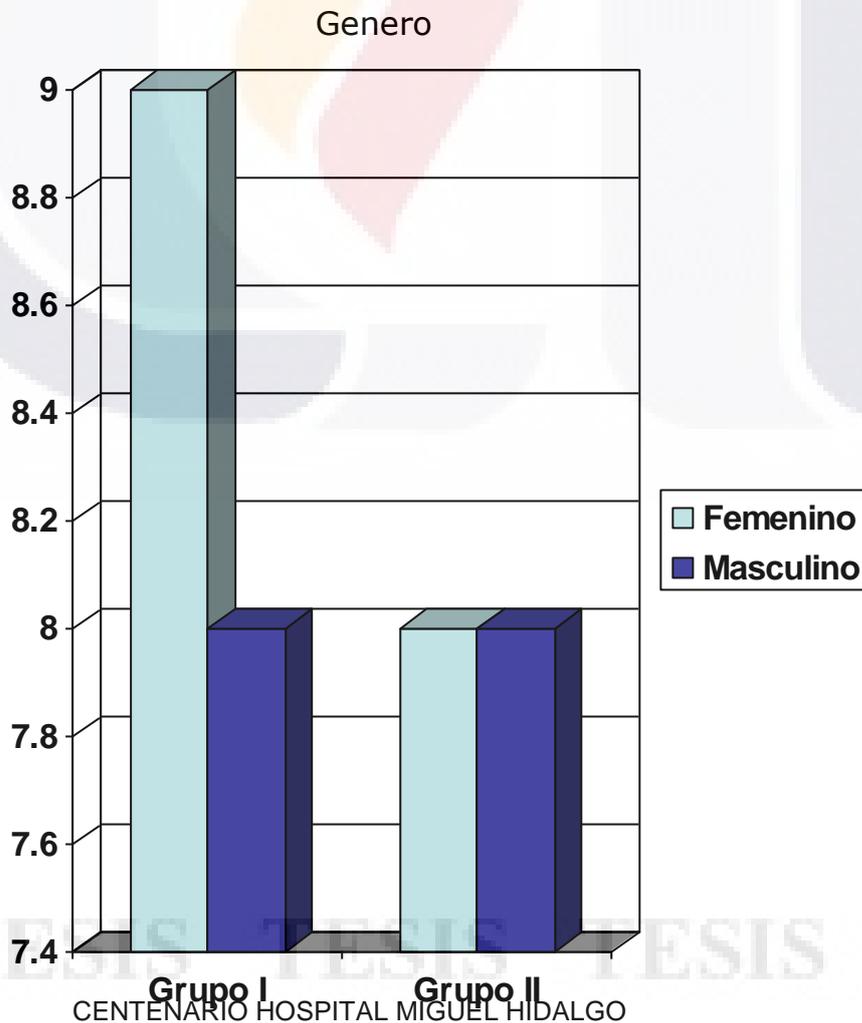
EDAD



Grafica 14.1 Grupos Erarios

GENERO

La distribución de los pacientes en relación al genero fue muy similar en los 2 grupos . Del total del universo (33 pacientes) 17 correspondieron al sexo femenino y 16 al masculino . Por ser una variable cualitativa dicotomica parametrica se determino su p mediante chi cuadrada con resultado $p = .866$, por lo cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa y los grupos comparados son similares en este aspecto .

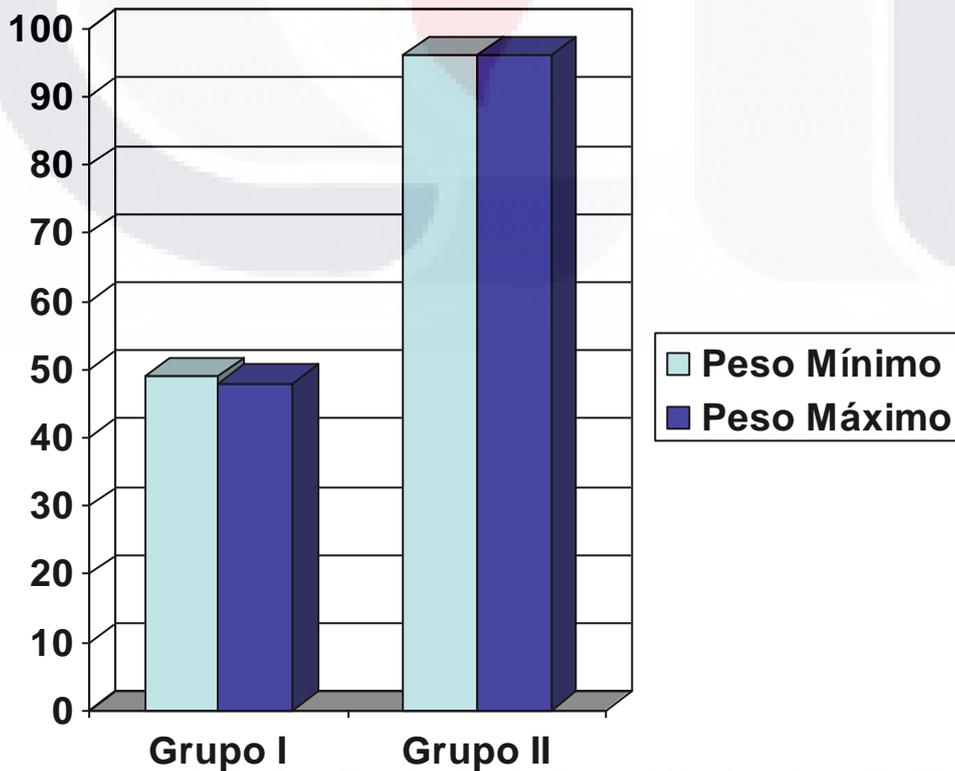


Grafica 14.2 Distribución de genero

PESO

Respecto a los resultados de peso los pacientes en ambos grupos tuvieron pesos estadísticamente comparables ya que en el grupo I la media fue de 67.65 y en el grupo II 67.81 .Con valor mínimo en el grupo I de 49 Kgs y en el grupo II de 48 Kgs y como pesos máximos en el grupo I 96 Kgs lo mismo que en grupo II . Por ser una variable cuantitativa se determinó su p mediante prueba T con resultado de $p = .97$ por lo cual no existe diferencia significativa .

Peso



Grafica 14.3 Distribución de Peso

EVA 0 MINUTOS

EVA a los 0 minutos, al momento de egresar los pacientes de quirófano e ingresar a el área de recuperación antes de ser administrado metamizol o ketamina se les cuestiono su EVA y posteriormente se aleatorizaron el cualquiera de los 2 grupos por lo cual a su ingreso a recuperación estaba en igualdad de circunstancias . Los resultados por tratarse de una variable cualitativa politomica no parametrica se analizo con prueba U de Mann Whitney . Las EVAs en ambos grupos fueron similares con una $p = .435$ por lo cual no se considera que exista diferencia significativa estadísticamente hablando , lo cual se puede observar en la siguiente tabla de resultados .

EVA 0

| EVA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gpo I | 0 | 2 | 3 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Gpo II | 0 | 1 | 6 | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 14.1 EVA 0 minutos

EVA A LOS 30 MINUTOS

La EVA se valoro a los 30 minutos , en este punto los pacientes ya se encontraban aleatorizados , al grupo I al grupo I se le administró metamizol a 15 mgs por Kg de peso y + Ketamina .25 mgrs por Kg de peso y al Grupo II se le adinistro unicamente metamizol a 15 mgs por Kg de peso . Los resultados fueron analizados por ser tambien una variable cualitativa politomica con la prueba U de Mann Whitney y el resultado en ambos grupos en relación a la EVA a los 30 minutos presentó una $p = 0.03$ por lo cual si es significativa es decir si existe diferencia entre el grupo que recibió ketamina y el que no la recibió .

EVA 30

| EVA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gpo I | 2 | 4 | 8 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gpo II | 0 | 1 | 8 | 3 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 14.2 EVA a los 30 minutos

EVA A LOS 60 MINUTOS

La evaluación de la EVA a los 60 minutos se comparo mediante prueba U de Mann Whitney y presentó una $p = 0.01$ lo cual nos indica que existe una diferencia estadísticamente significativa , una clara diferencia entre las EVAs de los pacientes del grupo de ketamina (mejor analgesia) en comparación con las EVAs del grupo que no la recibió , esto a la hora de administrada .

EVA 60

| EVA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gpo I | 5 | 4 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gpo II | 0 | 2 | 8 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 14.3 EVA a los 60 minutos

EVA a las 2 hrs

La comparación y análisis de las EVAs a las 2 horas se realizó también mediante U de Mann Whitney con resultado una $p = 0.14$ Por lo cual no se considera significativo es decir no existe una diferencia estadística importante entre los 2 grupos de pacientes y las EVA s de los 2 grupos tienden nuevamente a parecerse .

EVA 2 hrs

| EVA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gpo I | 4 | 3 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gpo II | 0 | 3 | 6 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 14.4 EVA a las 2 hrs

EVA a las 4 hrs

Al comparar las EVA s en ambos grupoa s las 4 hrs de administrados los medicamentos , aplicando la prueba U de Mann Whitney nuevamente se observa que no son significativos los resultados en ambos grupos , es decir no existe una diferencia importante en la analgesia entre los pacientes que recibieron Ketamina SC y los que no la recibieron .

EVA 4 hrs

| EVA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gpo I | 3 | 4 | 7 | 3 | 0 |
| Gpo II | 1 | 3 | 4 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

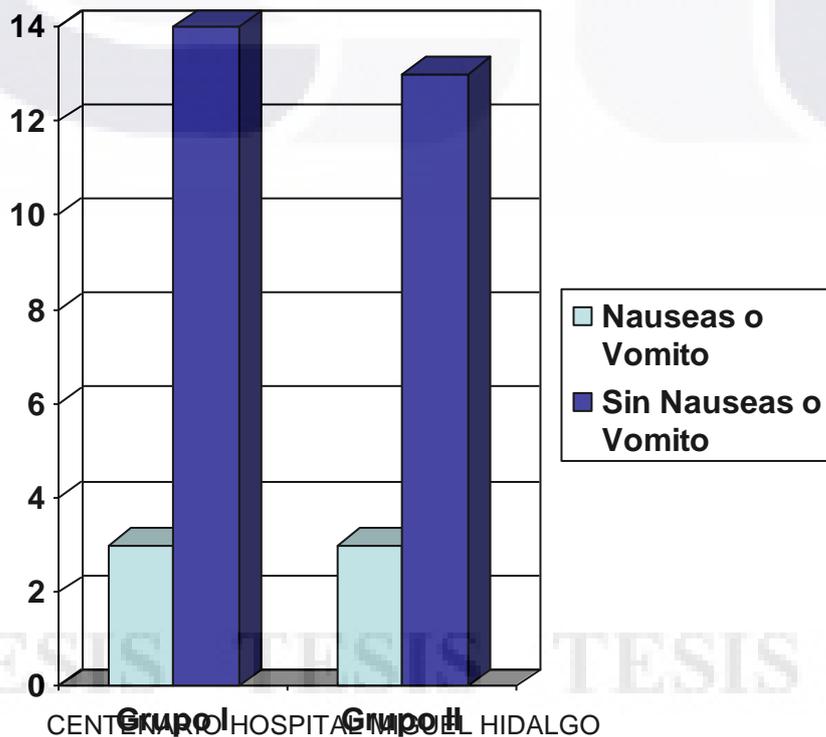
Tabla 14.4 EVA a las 4 hrs

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Nauseas y Vomito

Al comparar los resultados en ambos grupos en relación a la presencia de nauseas o vomito se observa que en ambos grupos se presentaron 2 casos , al tratarse de una variable cualitativa dicotomica no parametrica se analizo mediante chi cuadrada y el resultado de $p = 1$ lo que nos indica que no existe diferencia en la presencia de nauseas o vomito atribuible a la administración de ketamina

Nauseas / Vomito



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Grafica 14.4 Nauseas / Vomito

15 . DISCUSIÓN

En la realización de esta tesis se valoro el efecto analgésico de la ketamina, un fármaco ampliamente usado en anestesia, ha retomado fuerza debido a su utilidad en el alivio del dolor postoperatorio, derivado de su efecto bloqueador de receptores NMDA, disminuyendo los requerimientos analgésicos en el postoperatorio. La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA) . Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamérgica, colinérgico de tipo nicotínico y 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 Corsen y Domino, se ha venido utilizando cada vez mas como analgésico en dolor agudo y crónico. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios 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 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 . Aunado a lo anterior el bajo costo de ketamina en comparación con un gran numero de analgésicos administrados de manera rutinaria lo hacen una opción atractiva para su uso ademas de segura en el caso de pacientes alérgicos a los AINEs o con contraindicaciones para al administración de los mismos . 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 far-macoterapéutica de los hospitales, para su uso como anestésico, analgésico o sedante en procedimientos especiales, ya que podría aportar interesantes beneficios aún por estudiar . La administración de ketamina vía subcutánea a dosis de .25 mgs por Kg de peso ha sido ya reportada en múltiples estudios con uso analgésico y en la literatura se expresan resultados alentadores como los publicados por el Dr López Millán o el Dr. Barquin Molina pero con hincapié en la falta de estudios aun en este sentido , en lo realizado en este estudio se mostró una mejoría en la analgesia brindada al grupo de pacientes a los que se les administró junto con metamizol en comparación con el grupo que únicamente recibió metamizol . A diferencia de resultados reportados en otras literaturas la analgesia solamente duró una hora en comparación con 2 horas que se refiere en algunos artículos esto puede ser a que nuestra muestra no es muy grande y las variaciones pequeñas entre EVA s marcan una diferencia importante en los resultados generales además de la posibilidad deafección en los resultados por la variación en el tipo de cirugía . No se presento complicaciones atribuibles a la administración de la ketamina vía subcutánea a tales dosis cuestión que coincide con publicaciones previas en las que se hace referencias a que a tales dosis las complicaciones son nulas similar a lo reportado por el Dr Chavez Vega .

16. CONCLUSION

Los resultados de este estudio muestran que el uso de la ketamina por vía subcutánea a dosis sub anestésicas son una opción útil para el manejo del dolor post quirúrgico aun que en este estudio el tiempo analgésico fue menor a lo esperado , si se presento una mejoría significativa en el grupo que recibió Ketamina comparado con el grupo que no la recibió , esto en la primer hora de administrado el medicamento con diferencia estadísticamente significativas y sin atribuirse o encontrarse efectos secundarios propios a la administración de la ketamina subcutánea por lo que se puede considerar como una alternativa para analgesia y resulta interesante la realización de posteriores estudios relacionados con el tema .

17. BIBLIOGRAFIA

- 1) Anestesia intravenosa A . Venegas Saavedra , Colombia Editorial panamericana 2003 , Anestésicos intravenosos Pags 183 - 186
- 2) White PF. Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-36.
- 3) Reich DL & Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36:186-197
- 4) Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982; 71:539-42.
- 5) Clements JA & Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
- 6) Kronenberg RH. Ketamina as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intra-nasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16:27-35
- 7) Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53:805-10.
- 8) Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004. Sept;5(3):263-75.
- 9) Scheller M, et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 1996; 83:830-6.
- 10) Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004; 10:292-301
- 11) Munro HM, Sleigh JW, & Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:75-78.

- 12) Jahangir SM, Islam F, & Aziz L. Ketamine infusión for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg* 1993; 76:45-49.
- 13) Pandey CK, Mathur N, Singh N, et al: Fulminant pulmonary edema after intramuscular ketamine. *Can J Anesth* 2000; 47(9):894-896.
- 14) Carr D, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004; 108:17-27
- 15) Coates KM, Flood P Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant α -7 and α -4 α -2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 2001;134:18:223-8.
- 16) Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004; 10:292-301.
- 17) Schmid RL, Sandler AN, & Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-125.
- 18) Wu CT, Yeh CC, Yu JC, et al. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:63-68
- 19) Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000
- 20) Ozbek H, Bilen A, Ozcengiz D, et al. The comparison of caudal ketamine, alfentanil and ketamine plus alfentanil administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(7):610-616.
- 21) Launo C, Bassi C, Spagnolo L, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2004 Oct;70(10):727-34; 734-8.
- 22) Gurnani A, Sharma PK, Rautela RS, et al. Analgesia for acute musculoskeletal trauma: low-dose subcutaneous infusion of ketamine. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:32-36.
- 23) Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott JW. Assessment of the effect of dextromethorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Jun; 53(6):604-12.
- 24) Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003; 97:1730-9

- 25) Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasse-laar NT, van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: A placebo-controlled trial. *Pain* 2005 Nov;118(1-2):224-31. Epub 2005 Oct 3.
- 26) Harden RN. Complex regional pain syndrome. *Br J Anaesth* 2001;81:99-06.
- 27) Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, et al. Relief of post-herpetic neuralgia with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994;58:347-54
- 28) Yang CY, Wong CS, Chang JY, et al. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43:379-383.
- 29) Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, et al. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(9):616-619.
- 30) Vick PG: Treatment of central poststroke pain with Ketamine. *Pain* 2002 Feb 95(3):288-9;author reply 289.
- 31) Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, et al. Subanesfthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004 Sep;5(3):263-75.
- 32) Persson J, Hasselstrom J, Wuklund B, et al. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischaemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;33:160-72
- 33) Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, et al. NMDA receptor blockade in chronic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995;64:283-91
- 34) Haines DR & Gaines SP N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; 83:283-287
- 35) Rabben T, Skjerlbrad P Prolonged Analgesic Effect of Ketamine, an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Inhibitor, in Patients with Chronic Pain. *J Pharm Exp Therap* 1999; 289(2):1060-66.
- 36) Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32(3):330-8.
- 37) 2006 por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la Sociedad Americana del Cáncer (ACS).