



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA KETAMINA-TRAMADOL VS
TRAMADOL IV COMO ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA”**

**Para obtener el grado en la especialidad en:
Anestesiología**

**Presenta:
Ricardo Guevara Amaya**

Asesores

**Dr. Eduardo Pérez Muñoz
Asesor experto**

**Dr. David Villanueva Porras
Asesor metodológico**

**Dra. Verónica Karina Michaca Ramírez
Profesor titular**

**Dra. María del Carmen Rosa Méndez Tamariz
Jefa de servicio**

Puebla, Pue. Noviembre 2019.

INDICE

1. Portada	1
2. Índice	2
3. Antecedentes	3
4. Antecedentes específicos	8
5. Justificación	15
6. Planteamiento del pro.....	16
7. Hipótesis de trabajo.....	17
8. Objetivo.....	18
9. Objetivos específicos	19
10. Metodología	20
11. Variables y escalas de medición	22
12. Procedimiento	24
13. Análisis estadístico	26
14. Logística	27
15. Resultados	28
16. Conclusiones.....	38
17. Bioética	39
18. Anexos	40
19. Consentimiento informado	42
20. Bibliografía	43

ANTECEDENTES GENERALES

Se ha demostrado con el paso del tiempo que el dolor postoperatorio con tratamiento inadecuado presenta mayores complicaciones como pueden ser hiperglicemia, inmunosupresión, evolución de dolor agudo a dolor crónico, y una rehabilitación mas prolongada.

También se ha demostrado que una analgesia inadecuada junto con el deficiente control de la respuesta al estrés quirúrgico en el postoperatorio nos desencadena respuestas de diferentes tipos, como pueden ser inmunológico, hemodinámico, alteraciones de la hemostasia, metabólico, así como alteraciones respiratorias que pueden comprometer la evolución favorable del paciente, por lo que a través del tiempo se ha buscado el fármaco ideal el cual tenga la propiedad de producir una analgesia de mejor calidad y mayor duración utilizando menores dosis y con una incidencia mínima de efectos secundarios, naciendo el término analgesia multimodal.

El término “analgesia multimodal” significa utilizar dosis pequeñas de diferentes analgésicos los cuales utilizan diferentes mecanismos de antinocicepción que mejoran su efecto analgésico con menores efectos secundarios de cada uno y con ello se han implementado nuevas técnicas, drogas, y equipamiento para la terapéutica del dolor encontrando y desarrollando alternativas para el manejo del dolor agudo y crónico, despertando el interés a dar nuevos usos a drogas antiguas, por ejemplo, la ketamina, buscando obtener una mejor calidad analgésica

El uso de analgesia multimodal para el tratamiento del dolor postoperatorio es la principal recomendación, incluyendo la administración de dos o más analgésicos por la misma o diferente vía con diferentes mecanismos de acción para el manejo del dolor agudo o crónico. La elección del tipo de medicamento, la dosificación, el tiempo de tratamiento y la ruta de administración se debe realizar de manera individualizada para obtener una mayor eficacia en el manejo del dolor agudo y así disminuir los posibles eventos adversos.

A pesar de haber controversia, la sociedad americana de anestesiología nos da la recomendación de utilizar acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos en la terapia multimodal para el manejo de dolor postoperatorio.

Sin embargo el uso de coadyuvantes como acetaminofén y AINES en cirugías ortopédicas, torácicas, abdominales y neurológicas no garantizan una buena analgesia postoperatoria, por lo que es necesario recurrir a medicamentos de tipo opioide.

Analgesia en colecistectomía laparoscópica

El control del dolor postoperatorio es uno de los objetivos principales del evento anestésico, sin importar la técnica anestésica utilizada. La sociedad americana de anestesiología define el dolor agudo postoperatorio como el dolor que el paciente quirúrgico presenta después a un procedimiento, ya sea secundario al mismo trauma o a complicaciones quirúrgicas asociadas; el tratamiento se debe encaminar desde antes que inicie el evento, durante e incluso después del acto quirúrgico para así poder disminuir la presencia de dolor.

Sin importar el origen de la lesión tisular en el evento quirúrgico, se activan de forma simultánea respuestas moduladoras descendentes, así como aferencias nociceptivas, que disminuyen la respuesta a dicha lesión tisular. La agresión quirúrgica desencadena diferentes tipos de respuestas, simpáticas e inflamatorias, que activan un primer estadio de sensibilización periférica y que al mantenerse se aumenta la transmisión del estímulo hasta activar el segundo estadio de sensibilización central; esto desencadena un aumento en el consumo de oxígeno, aumento en la liberación de catecolaminas y aumento de actividad neuroendocrina el cual puede provocar complicaciones respiratorias, gastrointestinales, psicológicas, cardiovasculares, metabólicas e inmunológicas.

La lesión tisular ocasiona una continua estimulación de impulsos dolorosos a través de fibras tipo C y A delta que ocasionan que haya un aumento progresivo en la duración y magnitud de la respuesta de las neuronas específicas nociceptivas del asta dorsal. Estos estímulos no son únicos y persisten después de la lesión inicial, provocando un aumento en la excitabilidad de neuronas centrales y periféricas.

Cuando las neuronas de la médula espinal se sensibilizan , a pesar de cesar el estímulo doloroso original, persiste la sensación de dolor y puede aparecer alodinia y aumento de la sensibilidad en lugares donde no hubo lesión inicial, a esto se le denomina hiperalgesia secundaria, y principalmente es mediado por receptores NMDA y receptores de neurokinina.

El dolor crónico postoperatorio se desarrolla dependiendo de diferentes factores que ocasionan la sensibilización central, principalmente el daño a nervios periféricos, ya que esto va a producir una respuesta inflamatoria, que involucra linfocitos y macrófagos que actúan en el ganglio de la raíz dorsal, y con esto activan la microglía y los astrocitos del SNC.

También existen diferentes factores psicosociales como son la falta de apoyo social o familiar, la ansiedad perioperatoria, y pacientes que requieren demasiadas atenciones por lo que se asocia a mayor riesgo de cronificación del dolor.

También existe una relación directa del dolor agudo severo y el porcentaje de aparición de dolor crónico de acuerdo al tipo de procedimiento, por ejemplo la toracotomía (30-50%), amputación de extremidades (35-80%) mastectomías (30-35%), cirugía sobre vesícula biliar (10-50%) esternotomía (30%) hernia inguinal (35%) y cesarea (15%)

El síntoma mas frecuente posterior a colecistectomía laparoscópica es el dolor, llegando a una incidencia reportada de hasta 50% de los pacientes. Contando con diferentes componentes como lo es el componente visceral (dolor intra abdominal), dolor visceral referido, componente somático (ocasionado por la incisión), siendo la mayor causa de convalecencia y hospitalización.

También se observa frecuentemente la progresión del dolor agudo postquirúrgico a dolor crónico por colecistectomía laparoscópica, en el que se incluyen factores como el dolor nociceptivo incisional, el dolor por obstrucción de vías biliares, el dolor por disfunción del esfínter de Oddi, aunque la importancia de cada factor no ha sido evaluada, se piensa que el impulsos nociceptivo ocasionado por el acto quirúrgico eleva el dolor agudo y mantiene el dolor crónico secundario al desarrollo de sensibilización periférica y central y a los cambios de neuroplasticidad.

De igual manera el manejo adecuado del dolor puede ser trascendental para disminuir la respuesta inmune en el periodo postquirúrgico y para poder manejarla en un medio ambulatorio minimizando costos para la sociedad en términos de angustia, sufrimiento y depresión, agregados a la pérdida laboral y la incapacidad física entre otros.

Fisiopatología del dolor

El dolor es una experiencia compleja, así como una sensación desagradable que tiene dimensiones emocionales/afectivas y sensoriales/discriminativas.

El dolor se ocasiona por estímulos nocivos que dañan los tejidos y que son captados por nociceptores cuyos cuerpos celulares están presentes en los ganglios de las raíces posteriores y terminan en la parte más superficial del asta posterior de la médula espinal donde producen mensajes por liberación de neurotransmisores activando la neurona de segundo orden, y esta, al sensibilizarse ocasiona la alodinia e hiperalgesia, después esta neurona cruza contralateralmente la médula espinal y asciende hasta el fascículo espinotalámico donde llega al tálamo y se activa la neurona de tercer orden ocasionando la percepción del dolor.

Uno de estos transmisores es el aminoácido glutamato, un neurotransmisor que va a activar al receptor NMDA el cual se encuentra compuesto por una subunidad NR1 combinada con una subunidad NR2. El receptor NMDA es de suma importancia, ya que se encuentra distribuido ampliamente en áreas involucradas en la señalización del dolor como son la lamina 1 y 2 del asta dorsal, el ganglio de la raíz dorsal, el hipocampo, el tálamo, la corteza y también hay evidencia que señala que la activación de dicho receptor inducida por el glutamato desempeña un importante papel en la transmisión nociceptiva, y por eso la inhibición del receptor NMDA puede disminuir o incluso inhibir el dolor agudo producido por un estímulo quirúrgico e impedir la sensibilización central y por lo tanto el dolor crónico.

Gran parte de los estudios que hablan sobre el uso de la ketamina a dosis bajas se basa en otro concepto llamado analgesia preventiva, sin embargo la evidencia clínica de dicho concepto es controvertida.

El termino de analgesia preventiva fue presentado por primera vez a finales de 1988 por Wall, y tiene como hipótesis que la analgesia que se administra previo a que se ocasione la lesión quirúrgica puede detener el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal en el SNC, esto quiere decir que administrando los analgésicos previo a la agresión tisular se puede prevenir el desarrollo de sensibilización neuronal.

Esto indica que si se administran analgésicos locales u opioides antes del inicio del acto quirúrgico, se puede reducir la descarga de fibra tipo C, así como la activación de receptores NMDA secundarios a la lesión tisular; y por lo tanto; disminuir significativamente el dolor postoperatorio por bloqueo de la sensibilización central y neruplasticidad a nivel del asta dorsal. El término analgesia preventiva se utiliza para hacer énfasis en el hecho de que la sensibilización central es ocasionada por aferencias nocivas pre y post quirúrgicas.

Hoy en día contamos con un importante antagonista de los receptores NMDA, actualmente utilizado en la práctica anestésica: La ketamina.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Farmacología de la ketamina

La ketamina es un medicamento antiguo, barato y con múltiples usos que ha tenido un renacer en la analgesia multimodal como coadyuvante en el manejo del dolor.

Es un fármaco neuromodulador con múltiples mecanismos de acción, sin embargo el mas estudiado es su acción analgésica y anestésica al unirse al receptor de la fenciclidina, inhibiendo de forma no competitiva la activación del receptor NMDA, logrando disminuir la sensibilización central secundaria a la suma de estímulos nociceptivos (efecto de wind up) y bloqueando las señales centrales pronociceptivas de la corteza y el tálamo, además su capacidad analgésica se ha relacionado a su acción sobre receptores opioides en el cerebro y a al bloqueo de la actividad neuronal en el asta dorsal.

La ketamina se puede administrar por múltiples vías con un elevado perfil de seguridad y muy pocos efectos secundarios utilizando bajas dosis.

Esta droga a dosis bajas, además de tener un efecto analgésico también produce un efecto antialodínico, antihiperalgésico y protege contra el desarrollo de tolerancia producida por opioides al igual que aumenta el control del dolor por el efecto aditivo sinérgico.

Se encontró en 9 de 14 estudios realizados por Cochrane que la administración de ketamina antes de la lesión quirúrgica lograba disminuir la necesidad de analgesia postoperatoria.

La ketamina está relacionada estructuralmente con la ciclohexamina y la fenciclidina, también es antagonista del receptor de glutamato NMDA; además de bloquear canales NMDA no glutaminérgicos, receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, monoaminérgicos y opioides. Se ha visto que tiene efecto en canales de calcio, inhibe la recaptación de dopamina y serotonina y se ha visto que bloquea los canales voltaje dependientes de potasio y sodio.

Hay evidencia de que además de producir anestesia por bloqueo de canales de sodio del SNC, la ketamina ocupa receptores opioides en la medula espinal y en el cerebro, lo que explica varios de sus efectos antihiperálgicos así como muchos de sus efectos analgésicos multimodales.

La ketamina se sintetizó en el año 1962 y su uso ha ido disminuyendo por la gran incidencia de efectos secundarios sobre el SNC, principalmente por los efectos disociativos.

Sin embargo, en la actualidad se ha encontrado que el uso de ketamina a dosis subanestésicas tiene propiedades neuromoduladoras, con múltiples beneficios para manejo de dolor neuropático, presentando mejoría al utilizarlo a dosis bajas con un buen perfil de seguridad. Se ha demostrado que se necesitan niveles séricos bajos de hasta 40 ng/ml que se pueden alcanzar fácilmente con dosis intravenosas de 0.15 a 0.45 mg/kg o intramusculares de 2 a 4 mg/kg con un adecuado efecto analgésico.

La ketamina tiene un pico sérico que sucede de 5 a 25 minutos posterior a su administración IM y a los 35 minutos de la dosis por vía oral. La inducción de la anestesia se produce a los 30 segundos después de su administración intravenosa y a los 3 minutos por vía peridural, a los 15 minutos se logra el pico sérico, por vía nasal a los 30 minutos y por vía rectal a los 40 minutos. La ketamina tiene una vida media de eliminación de 2 horas. Tiene una unión a proteínas plasmáticas de 47% y es metabolizada en el hígado, presenta un metabolito activo, la norketamina. Su eliminación es renal, excretándose como metabolitos conjugados e hidroxilados. Menos de un 5% va a aparecer en orina como norketamina o de forma no alterada.

La ketamina tiene un efecto disociativo con dos aspectos principales: La disociación electrofisiológica entre el sistema límbico y el tálamo y la disociación del paciente con el medio. Esta disociación electrofisiológica nos conduce a un estado catléptico donde el paciente continúa con los ojos abiertos manteniendo el reflejo corneal, deglutorio y tusígeno, se produce nistagmus, se dilatan las pupilas, existe lagrimeo, salivación y puede haber movimiento de extremidades y cabeza. Estos efectos secundarios no se evidencian si se utilizan dosis subanestésicas.

Si la ketamina se utiliza a dosis subanestésicas se disminuye la transmisión de impulsos en la formación reticular medular desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores. Si se administra de manera espinal produce analgesia debido a una inhibición de la actividad neuronal del asta dorsal y a nivel central, y es probable que su efecto analgésico se produzca al disminuir selectivamente la función neuronal en partes de la corteza (en especial en zonas de asociación) y tálamo, así como estimulando zonas del sistema límbico, incluyendo el hipocampo.

De la misma manera los efectos hemodinámicos como son la elevación de la presión pulmonar y arterial sistémica, aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de las resistencia vasculares (secundarios al estímulo del SNC y a la disminución de la recaptación de noradrenalina) se presentan dependiendo de la dosis utilizada. Si se continúa aumentando la concentración plasmática de la ketamina se presenta un gran efecto analgésico tomando en cuenta un punto conocido como ventana terapéutica para la analgesia y al mismo tiempo piso de la ventana terapéutica para la anestesia disociativa, hasta el momento en la concentración plasmática supere el valor en los que sucede la saturación de los receptores y se presenten los efectos secundarios.

Es raro que presente bradipnea, sin embargo en bolos mayores a 2mg/kg puede presentarse bradipnea transitoria sin alterar la respuesta al CO₂, también se han encontrado efectos relajantes de musculo bronquial cuando se ha utilizado en pacientes con broncoespasmo y enfermedad reactiva de la vía aérea presentando una mejoría en la distensibilidad pulmonar ya que antagoniza directamente los efectos de la histamina y el carbacol. También presenta un aumento en la salivación, especialmente en niños, por lo que se recomienda su asociación con medicamento antisialogogos.

Farmacocinética

La ketamina es un medicamento muy liposoluble y parcialmente soluble en agua, se distribuye rápidamente en tejidos muy perfundidos y luego se va a redistribuir a tejidos menos perfundidos con una semivida de distribución de 8 a 10 minutos y de eliminación de 2 horas, Su volmen de distribución es de 3 L/kg y la depuración de 18 ml/kg/min, se va a metabolizar en el hígado por las enzimas CYP2C19 y CYP2D6 por la vía del citocromo P450 en el cual se va a gormar un metabolito activo, la norketamina que va a ayudar a los efectos prolongados, su excreción se va a producir por la orina.

Farmacodinamia

Se pueden describir los efectos de este medicamento por diferentes sistemas: A nivel de SNC produce “anestesia disociativa”, esto es porque el paciente tiene una analgesia profunda conservando reflejos y manteniendo los ojos abiertos, sin embargo el paciente no tiene contacto con el exterior, al igual que produce aumento en la presión intracraneal y aumento en el flujo sanguíneo cerebral. Incrementa la presión arterial, la frecuencia cardiaca y las resistencias pulmonares y sistémicas, ocasiona aumento en la salivación y relaja el musculo liso bronquial, además de que no deprime o deprime muy poco la ventilación. En la actualidad se ha encontrado un efecto antiinflamatorio al disminuir los niveles de proteína C reactiva, IL6, IL10 y factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , se piensa que este efecto sea el que ocasiona el efecto antihiperalgésico del medicamento.

Posología

Para la hipnosis su dosis efectiva 50 DE50, no respuesta verbal, es de 0.3 a 0.7 mg/kg, la DE $\%$ para anestesia, sin respuesta a estímulo nociceptivo, es de 0.7 mg/kg y la DE95 es de 1.3 mg/kg. Para lograr la analgesia, se utilizan dosis de 0.15-0.45 mg/kg intravenoso, 2 a 4 mg/kg intramuscular o 0.2 mg/kg vía oral, con lo que se alcanzan concentración de 50 a 200 ng/ml que son parecidas a las mostradas en diferentes estudios. Como ya se mencionó, el pico sérico va a ocurrir entre los 5 y los 25 minutos posterior a su administración intramuscular, y al administrarse por vía intravenosa se logra una inducción a los 30 segundos.

Efectos adversos

Son dosis dependientes y poco frecuentes; puede presentarse alucinaciones, delirios, sueños, confusión, aumento de la presión intraocular, anorexia, apnea, náusea, laringoespasma, tolerancia y dependencia, también puede presentarse miedo, excitación y euforia así como sensación de flotar fuera del cuerpo. Su toxicidad espinal es debido al conservador utilizado, clorobutanol, en la actualidad se puede encontrar una presentación sin conservadores.

Los efectos secundarios se han encontrado hasta en un 30% de los pacientes, sin embargo, como se ha dicho, es dosis dependiente, ya que a dosis menores de 2 mcg/kg/min no se producen dichos efectos, y al combinarse con medicamentos como las benzodicepinas estos efectos disminuyen.

Contraindicaciones

Hipertensión arterial sistémica, isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca, enfermedad psiquiátrica, edad menor de 3 meses, glaucoma, intoxicación alcohólica, toxemia e hipersensibilidad a la ketamina.

Efectividad de la ketamina

Se ha demostrado que la ketamina tiene múltiples aplicaciones, aunque hay dos indicaciones principales: utilizando dosis bajas como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico y a dosis altas como anestésico general (cada vez menos utilizado)

Se ha demostrado que el dolor postoperatorio e intraoperatorio puede ocasionar sensibilización central, por lo que la administración de analgesia previo al estímulo doloroso puede disminuir o bloquear dicha sensibilización, disminuir el dolor agudo y reducir la intensidad del dolor postquirúrgico. Existen múltiples estudios donde se demuestra el uso de ketamina con esta finalidad:

Launo et al (2009) encontró en su estudio que el uso de ketamina preoperatoria mostraba una mejor analgesia postquirúrgica en pacientes que habían sido intervenciones de colecistectomía laparoscópica.

Colin J et al (2009) en su estudio demostró que la ketamina utilizada como coadyuvante presenta efectos analgésicos en el 50% los pacientes.

Cabrera et al (2016) en su revisión encontró que la ketamina que se administraba previo a la cirugía mostraba una mejoría en la analgesia en colecistectomía laparoscópica.

Durieux y Himmelseher (2015) encontraron en su estudio múltiples efectos analgésicos en la mayoría de sus pacientes analizados y recomiendan que se utilice a dosis de 0.15 a 0.4 mg/kg/h o en infusión de 200 a 400 mcg/kg/hr.

Sen H et al (2010) demuestra en su estudio que si se administra ketamina en dosis de 0.125 a 0.3 mcg/kg/min se puede proporcionar adecuada analgesia en pacientes postoperados.

Laskowski (2014) en su estudio llega a la conclusión que la ketamina va a disminuir la necesidad de opioides y va a prolongar el tiempo para el uso de analgesia de rescate sin importar si la ketamina se administra pre o postincisional.

Loftus et al (2010) administró ketamina en pacientes que dependían de opioides para control del dolor crónico y que fueron intervenidos quirúrgicamente demostrando que su uso disminuía el consumo transoperatorio de opioides.

Kartalov et al (2013) utilizó la ketamina a dosis subanestésicas demostrando que era útil como analgesia en colecistectomías laparoscópicas.

Mendes et al (2012) en su revisión demuestra que el uso de ketamina no ocasiona efecto analgésico clínico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, al ser usado a dosis bajas

Por lo observado en dichos estudios, la evidencia clínica se considera controversial, encontrando que en cirugías mínimamente invasivas como lo es la colecistectomía laparoscópica, su efectividad es alta, sin embargo en cirugía mayor no se ha demostrado dicha efectividad.

Por lo comentado anteriormente, nace un nuevo interés en el manejo de dolor postquirúrgico en procedimientos como colecistectomía laparoscópica, ya que esta presenta una alta incidencia de dolor postoperatorio, y el buen manejo del dolor es fundamental para una buena recuperación postquirúrgica, es por eso que en el estudio que se presenta se busca demostrar que la ketamina utilizada de manera intravenosa es una buena alternativa para conseguir una mejor analgesia postquirúrgica.

De acuerdo a los reportes descritos anteriormente se decide estudiar a la ketamina y a sus efectos preventivos para la analgesia en colecistectomía laparoscópica, ya que provee analgesia postquirúrgica en este tipo de procedimientos, y al ser muy delimitado el daño a los tejidos, una cirugía mínimamente invasiva, el uso de la ketamina a dosis subanestésicas actuaría como coadyuvante en AGB, disminuyendo el dolor postquirúrgico con muy pocos o nulos efectos secundarios, y disminuyendo el uso de analgesia de rescate con opiáceos.

Se realiza este estudio después de los datos que se obtuvieron para demostrar que con el uso coadyuvante de la ketamina por vía intravenosa a dosis subanestésicas se mejora la calidad de la analgesia postquirúrgica, sin presentar alteraciones hemodinámicas importantes en pacientes que son operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

Justificación

En México hay un aumento en el uso de cirugía laparoscópica por lo que diariamente una gran cantidad de pacientes son sometidos a colecistectomía por esta vía, encontrando una incidencia de dolor postquirúrgico que va entre el 30 y el 50%.

En el hospital ISSSTEP diariamente se programan este tipo de cirugías con un gran porcentaje de dolor postquirúrgico, y en muchos casos este dolor no recibe un adecuado manejo, que nos lleva a complicaciones postquirúrgicas que ocasionan una prolongada estancia intrahospitalaria, por lo que el buen manejo del dolor es fundamental para disminuir estas complicaciones, por eso en este estudio se busca demostrar que al utilizar la ketamina intravenosa previamente a la incisión quirúrgica se puede disminuir la incidencia de dolor postoperatorio, siendo una alternativa viable.

Durante mucho tiempo se ha buscado la manera de mejorar la analgesia postquirúrgica, se intentó demostrar que el uso de la ketamina es eficaz y seguro como analgesia postquirúrgica, es por eso que surge el interés en el uso de dicho medicamento, además de que es factible realizar dicho estudio en el hospital ISSSTEP ya que se cuenta con pacientes que son operados diariamente de colecistectomía laparoscópica y se cuenta con acceso al medicamento.

Planteamiento del problema

El propósito del estudio es conocer si hay diferencias significativas en la analgesia de los pacientes postoperados, que nos permita protocolizar y respaldar la dosis única de ketamina preincisional, ya que el impacto en el control del dolor sería tan importante que nos permitiría disminuir o eliminar la dosis de opioide postoperatorio así como los efectos secundarios que se asocian a dichos medicamentos, lo que se traduciría en estancia mas corta en unidad de cuidados postanestésicos, mejor calidad en la atención, menores costos asociados y mayor satisfacción del paciente.

¿Es más eficaz y seguro el uso de tramadol-ketamina IV que tramadol IV como analgesia postquirúrgica en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo AGB en el hospital ISSSTEP?

Hipótesis de trabajo

Es más eficaz y seguro el uso de tramadol-ketamina IV ya que los pacientes presentan menor puntaje en la EVA del dolor en el postquirúrgico y por lo tanto una mejor calidad en la analgesia postoperatoria sin repercusión hemodinámica que los pacientes a los que se les administra únicamente tramadol al ser operados de colecistectomía laparoscópica bajo AGB en el hospital ISSSTEP.

Objetivo general

Comprobar que es más eficaz y seguro el uso de tramadol-ketamina IV que tramadol IV como analgesia postoperatoria en pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo AGB en el hospital ISSSTEP.

Objetivos específicos

- Demostrar que después de administrar ketamina IV preincisional se logra obtener menor puntaje en la EVA del dolor en el postquirúrgico de pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada
- Determinar que usando ketamina a dosis subanestésicas se evitan efectos secundarios importantes, así como repercusiones hemodinámicas durante el procedimiento de pacientes operados de colecistectomía laparoscópica
- Reportar los cambios hemodinámicos de los pacientes operados de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada con administración de dosis única de ketamina previo a incisión quirúrgica

Metodología de la investigación

- **Diseño del estudio**

- Ensayo clínico
 - Comparativo, prolectivo, longitudinal

- **Universo de trabajo**

Pacientes operados electivamente de colecistectomía laparoscópica en los quirófanos del hospital ISSSTEP

- **Instrumento de investigación**

- **Tamaño de la muestra**

Se calculó por medio de la fórmula para proporciones.

Se obtuvo una muestra de 25 pacientes por grupo, con un total de 50 pacientes

- **Criterios de selección**

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes operados de forma electiva de colecistectomía laparoscópica
- Pacientes que firmen consentimiento informado
- Pacientes que cuenten con valoración preanestésica
- Pacientes en rango de edad de 18 a 60 años
- Pacientes ASA I y II

- **Criterios de no inclusión**

- Pacientes operados de urgencia
- Pacientes sin valoración preanestésica
- Pacientes con IMC > de 30
- Pacientes con alergia al tramadol o a la ketamina

- **Criterios de eliminación**

- Pacientes que presenten complicaciones quirúrgicas o anestésicas
- Pacientes a los que es necesario realizar un cambio de técnica quirúrgica

Variables y escalas de medición

Variable dependiente

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Unidad de medida	Escala
Calidad analgesia postquirúrgica	El grado de dolor se valorará mediante la EVA del dolor con una escala del 1 al 10 interrogando al paciente	Intensidad de dolor en el postquirúrgico	Escala: 1 a 3 leve 4 a 6 moderado 7 a 10 intenso	Cualitativa ordinal
Frecuencia cardiaca	Se colocará electrocardiograma de 5 derivaciones	Número de veces que late el corazón del paciente en un minuto	Número de latidos en un minuto	Cuantitativa
Tensión arterial	Se usará baumanómetro electrónico	Fuerza que ejerce la sangre a su paso a través de las arterias	MmHg	Cuantitativa

Variable independiente

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Unidades de medida	Escala
Uso de ketamina y tramadol	Se calculará la dosis de acuerdo a peso ideal, ketamina a 0.35 mg/kg y tramadol a 1mg/kg, con dos grupos: 1. Ketamina – tramadol 2. Tramadol	Medicamento que se utiliza para analgesia trans y postoperatoria. Dos esquemas 1. Ketamina – tramadol 2. Tramadol	Mg/kg	Cuantitativa

Procedimiento

Posterior a firma de consentimiento y de haber sido aprobado por el comité de ética e investigación del hospital ISSSTEP se procedió a escoger a los pacientes que fueron intervenidos de colecistectomía laparoscópica bajo AGB y que cumplieron los criterios de inclusión para entrar en el estudio.

Ya que la muestra fue seleccionada se inició monitoreo no invasivo que incluyó lo siguiente: presión arterial no invasiva, electrocardiograma de 5 derivaciones, oxímetro de pulso y puntas nasales con oxígeno a 2 litros por minuto, se registraron signos vitales iniciales.

A continuación se inició a la AGB que incluyó los siguientes medicamentos: Premedicación con midazolam 0.04mg/kg, narcosis basal con fentanil a 3mcg/kg, inducción con Propofol a 1.5 mg/kg y relajación neuromuscular con rocuronio a 0.6mg/kg, se oxigenó durante 4 minutos con oxígeno por mascarilla facial a 4 litros por minuto y se procedió a realizar laringoscopia directa, se realizó intubación orotraqueal, se fijó tubo endotraqueal y se conectó a ventilador mecánico con VT a 6 ml/kg, FR inicial de 14 xm que se ajustó de acuerdo a valor de CO₂, se procedió a abrir vaporizador de sevoflurano a 1.0 MAC y O₂ con FiO₂ 50-70%.

Cinco minutos después de la intubación, se aleatorizaron los pacientes en diferentes grupos: el primer grupo (ketamina-tramadol) se le administró dosis de ketamina a 0.35mg/kg y tramadol 1mg/kg, el segundo grupo (tramadol) recibió dosis de tramadol 1mg/kg y se registraron signos vitales cada 5 minutos; presión arterial no invasiva, EtCo₂, frecuencia cardiaca y oximetría de pulso durante transoperatorio, y se fueron anotando en la hoja de recolección de datos.

Al finalizar el acto quirúrgico, emersión anestésica y extubación se procedió a valorar EVA, posteriormente en la unidad de cuidados postanestésicos nuevamente se valoró el dolor, al ingresar, a los 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos, y se registraron datos en hoja de recolección.

Los pacientes del grupo 1 que llegaron a manifestar un EVA mayor a 5 se les proporcionó dosis de rescate con tramadol 30% de dosis inicial IV, posteriormente al presentar un EVA menor a 3 se dieron de alta del servicio de UCPA y se trasladó a los pacientes a piso hasta su alta domiciliaria.

Análisis estadístico

Se registró la información en hojas de recolección de datos, después se codificaron las variables en hoja de cálculo Excel y para finalizar se realizó el recuento y tabulación de datos para ser analizados estadísticamente. Los resultados se mostraron a través de figuras y cuadros.

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión en el análisis estadístico para mostrar el tipo de distribución, la inferencia estadística se realizó dependiendo el tipo de variable.

Se utilizó la prueba t de student para muestras independientes para la comparación de medias, y la prueba chi cuadrada de Pearson para medir las variables cualitativas.

Logística

Recursos humanos

1. Médicos residentes y adscritos del área de anestesiología del hospital ISSSTEP
2. Equipo de enfermería

Recursos materiales

1. Hojas
2. Lápices, plumas
3. Registro transanestésico y consentimiento informado
4. Guantes, jeringas, soluciones
5. Equipo de impresión y computadoras
6. Medicamentos:
 - a. Ketamina en presentación de 50 mg/ml (frasco de 20 ml)
 - b. Tramadol 100mg/2ml (ámpula con 2ml)
7. Monitorización: baumanómetro, oxímetro de pulso, estetoscopio, máquina de anestesia con monitor.

Resultados

Se contó con un total de 50 pacientes para realizar el estudio (25 pacientes en el grupo ketamina/tramadol y 25 pacientes en el grupo tramadol), no hubo necesidad de excluir pacientes del estudio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar y analizar la distribución de pacientes y los datos demográficos, con lo que se puede concluir que los grupos fueron homogéneos y comparables. (tabla 1)

	Ketamina/tramadol 25 pacientes	Tramadol 25 pacientes	P*
Sexo masc. #	6 - 24%	6 – 24%	NS'
Sexo fem. #	19 – 76%	19 – 76%	NS'
Peso en kg +	64.89 (+- 10.89)	68.71 (+- 8.41)	NS''
Talla en m +	1.54 (+-0.079)	1.61 (+-0.071)	NS''
IMC (kg/m2) +	27.01 (+- 3.21)	27.2 (+-2.0)	NS''
ASA I #	19 – 76%	22 – 88%	NS'
ASA II #	6 – 24%	3 - 12%	NS'

Tabla 1. Se muestran datos en desviación estándar "y en media +, grupos independientes con prueba t de student #, Prueba chi cuadrada se muestra en porcentajes y frecuencias, significancia estadística p < 0.05

No se registraron cambios significativos en las variables de presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca y respiratoria entre ambos grupos, con esto se demostró que al administrarse ketamina – tramadol intravenoso en el transoperatorio en cirugías de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada no existen efectos hemodinámicos no deseados durante el transoperatorio. (fig 1, 2 y 3).

Figura 1. TAM durante transanestésico en los grupos de estudio

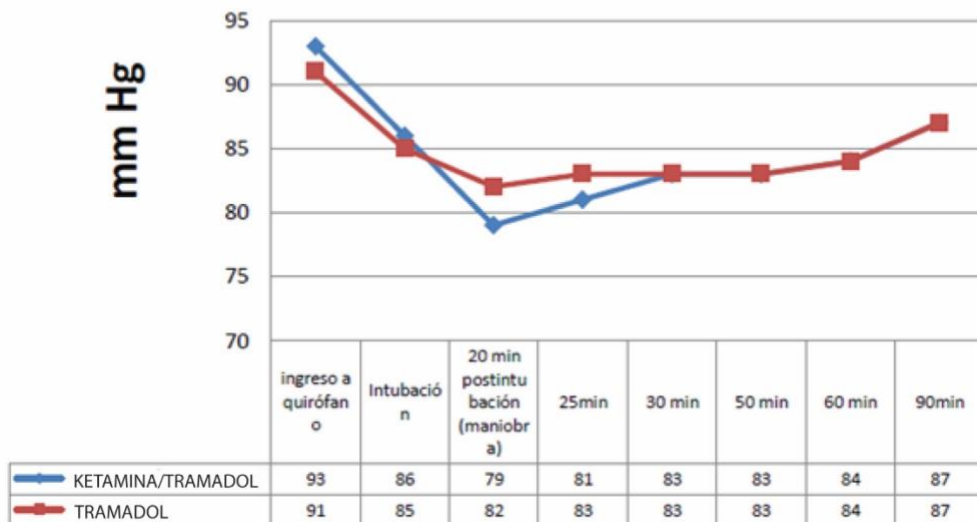


Fig 1. Presión arterial media (PAM) que se registró durante el transoperatorio en ambos grupos.

Figura 2. Frecuencia cardiaca (FC) durante transanestésico en los grupos de estudio

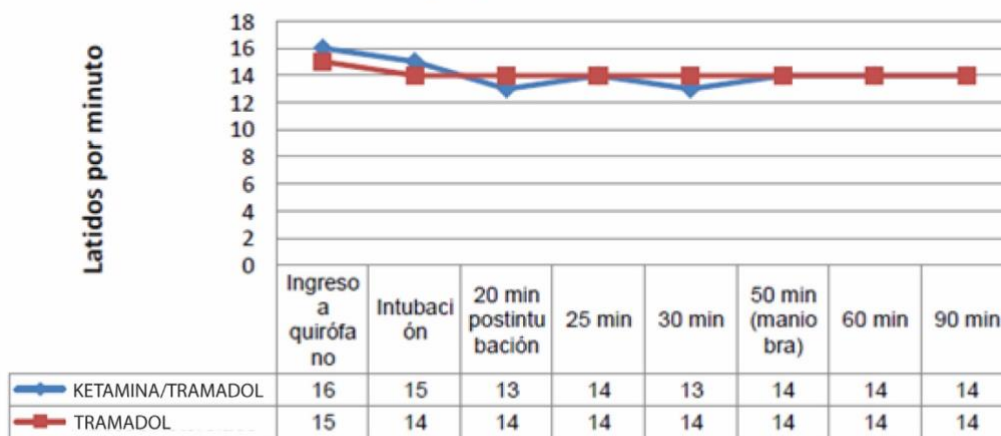


Fig 2. Frecuencia cardiaca (FC) que se registró durante el transoperatorio en ambos grupos.

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

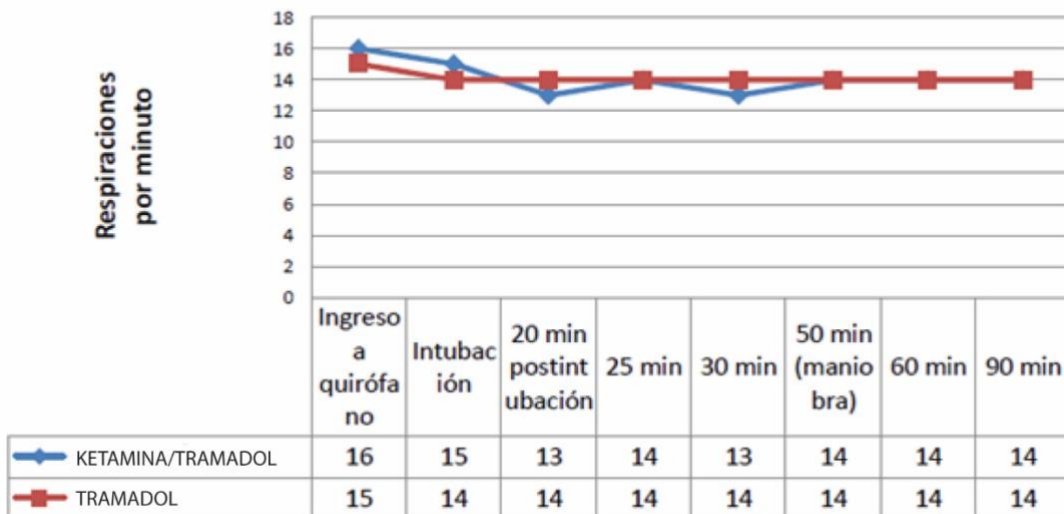


Fig 3. Frecuencia respiratoria (FR) que se registró durante transoperatorio en ambos grupos

Al analizar las variables de presión arterial media (PAM), frecuencia respiratoria (FR) y frecuencia cardiaca (FC) que se registraron en el área de recuperación postanestésica, se observaron picos en frecuencia cardiaca y aumento de la tensión arterial a los 30 y 60 minutos del postquirúrgico en el grupo tramadol (PAM 91.1, 84.5 y FC 98 xm y 75xm) contra el grupo ketamina-tramadol (PAM 78.1, 74.30 y FC 79xm, 78xm) con significancia estadística (P 0.04 para presión arterial y P 0.02 para frecuencia cardiaca) con esto se demostró que al administrarse ketamina-tramadol intravenoso en el trananestésico hay una mejoría en el estado hemodinámico postquirúrgico de los pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica y por lo tanto una mejoría en la calidad de la analgesia postquirúrgica, a pesar de que al alta se obtuvieron datos parecidos de presión arterial y frecuencia cardiaca, con una probable relación a la administración de dosis de rescate cuando el pacientes refería EVA > a 5, lo cual se presentó en 15 pacientes del grupo tramadol a los 60 minutos del postquirúrgico en comparación con 8 pacientes del grupo ketamina-tramadol a los 60 minutos (fig 4 y 5)

Figura 4. FC en unidad de recuperación anestésica en los grupos de estudio

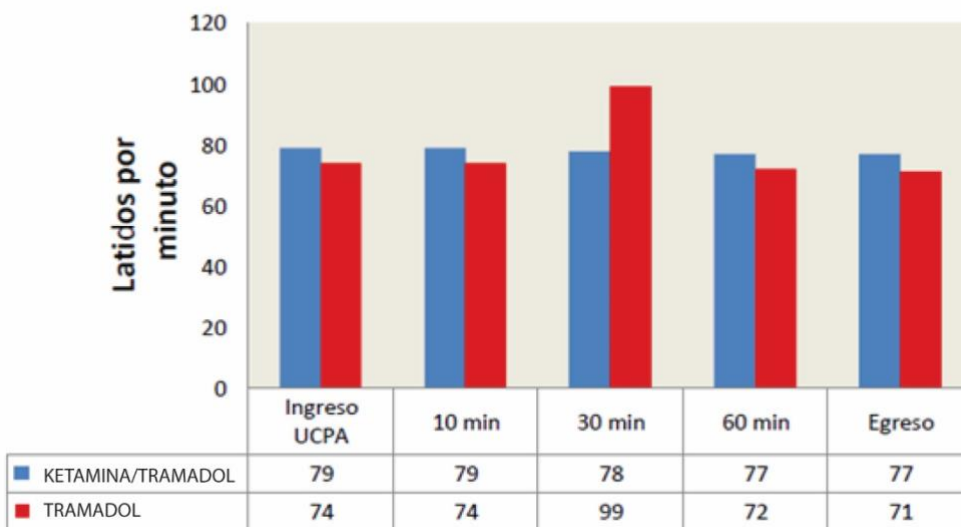


Fig 4. Frecuencia cardiaca (FC) de ambos grupos en UCPA (p.0.02)

Figura 5. TAM en unidad de recuperación

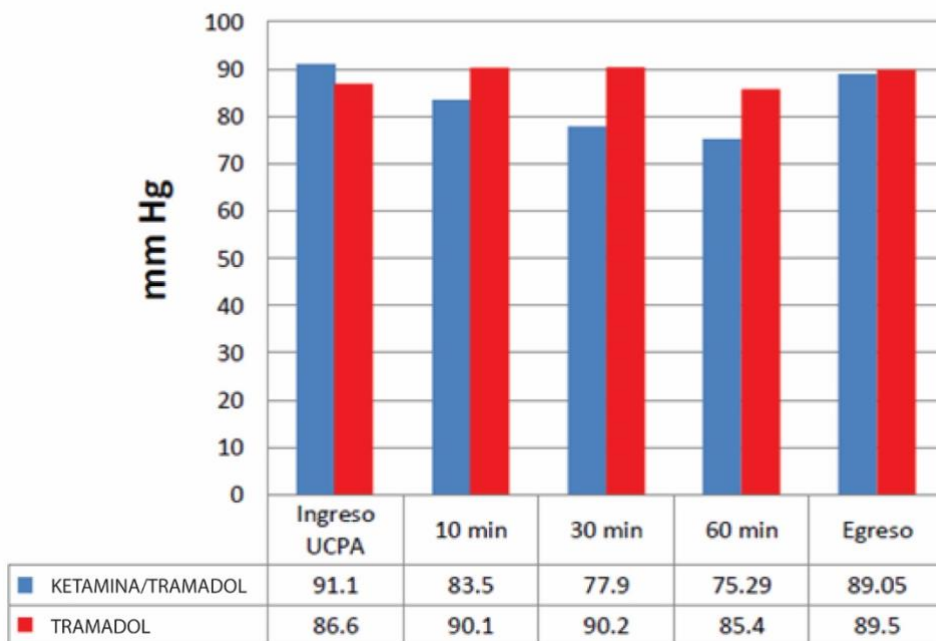


Fig 5. Tensión arterial media de ambos grupos en UCPA (p.0.04)

En relación al tiempo de la cirugía no existió diferencia estadísticamente significativa (p 0.889) entre ambos grupos, con un promedio de 101.48) (+- 15.1) min para ketamina-tramadol y 102.04 (+- 13.99) min para tramadol (fig 6)

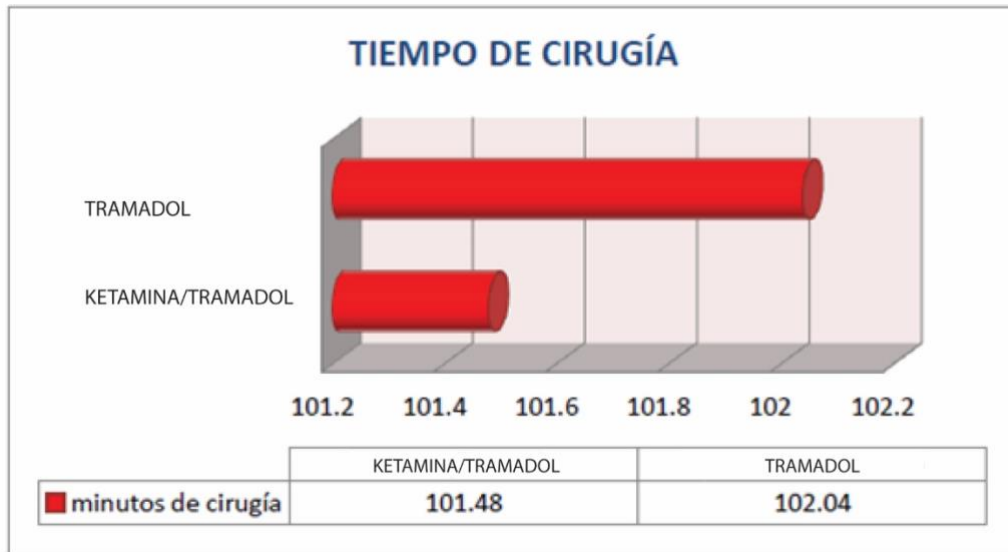


Fig 6. Duración del procedimiento en los dos grupos de estudio.

Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a la cantidad de fentanil que se administró a cada grupo (9 0.148) con una dosis promedio de 342 mcg para el grupo ketamina-tramadol contra 362 mcg para el grupo tramadol (fig 7)

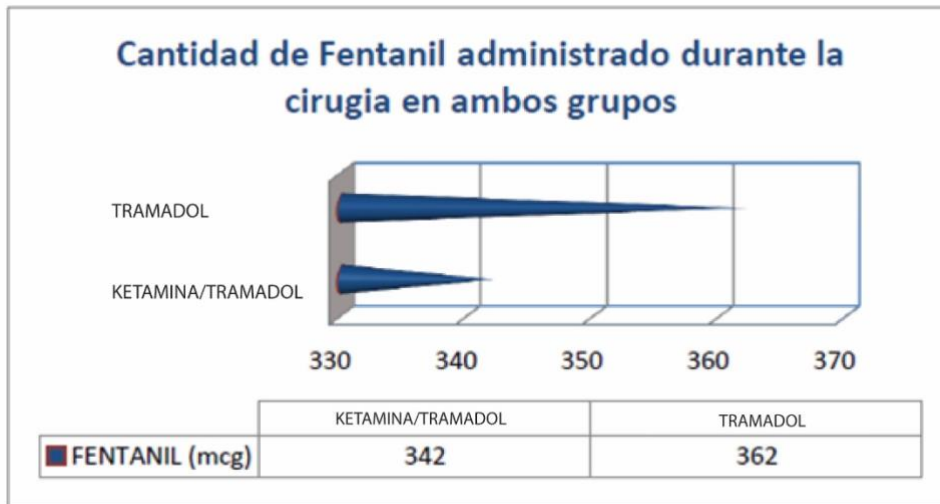


Fig7. Dosis de fentanilo que se administró en el transoperatorio (p.0148)

Se registró el dolor postquirúrgico 6 veces medido por la escala visual análoga (fig 8, fig 9, fig 10, fig 11, fig 12, fig 13, fig 14)

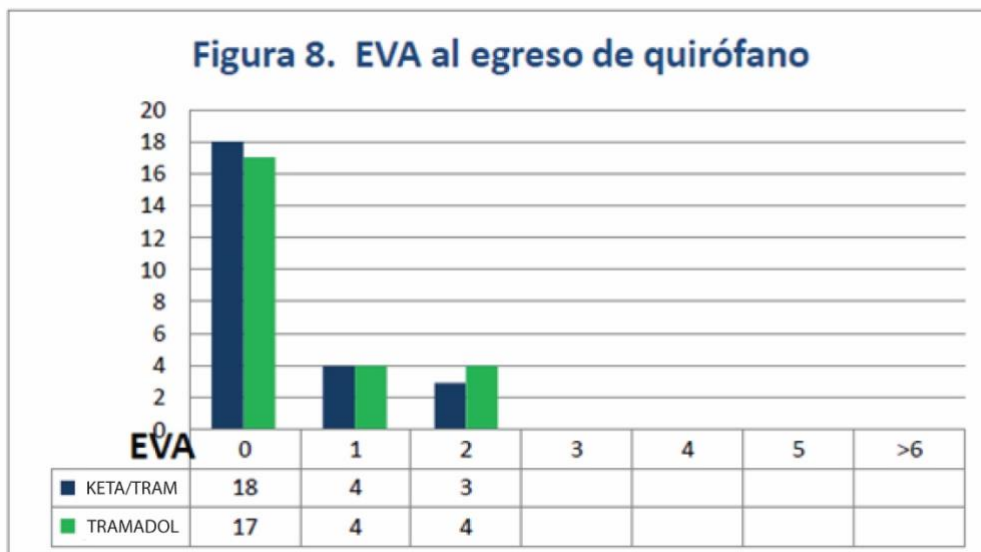


Fig 8. EVA de dolor postquirúrgico al salir de quirófano, color azul representa al grupo ketamina-tramadol y color verde representa al grupo tramadol.

Figura 9. EVA al ingreso a UCPA

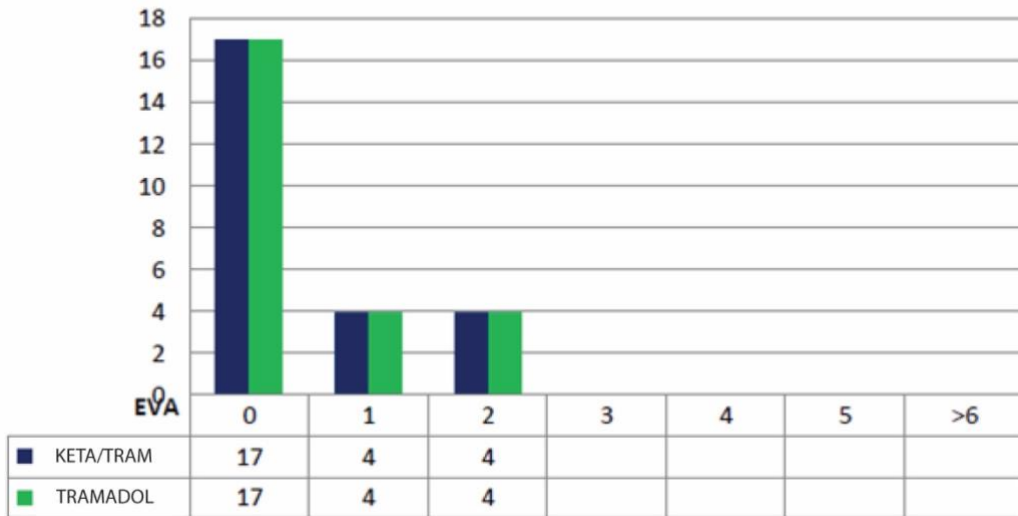


Fig 9 EVA del dolor postquirúrgico al ingresar a UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol.

Figura 10. EVA a los 10 minutos en UCPA

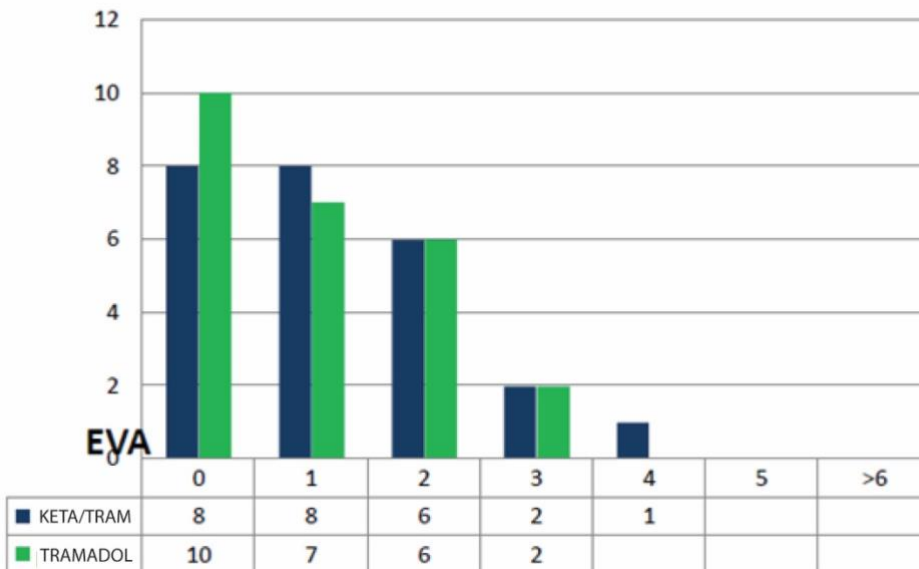


Fig 10 EVA del dolor postquirúrgico a los 10 minutos en UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol.

Figura 11. EVA a los 30 minutos en UCPA

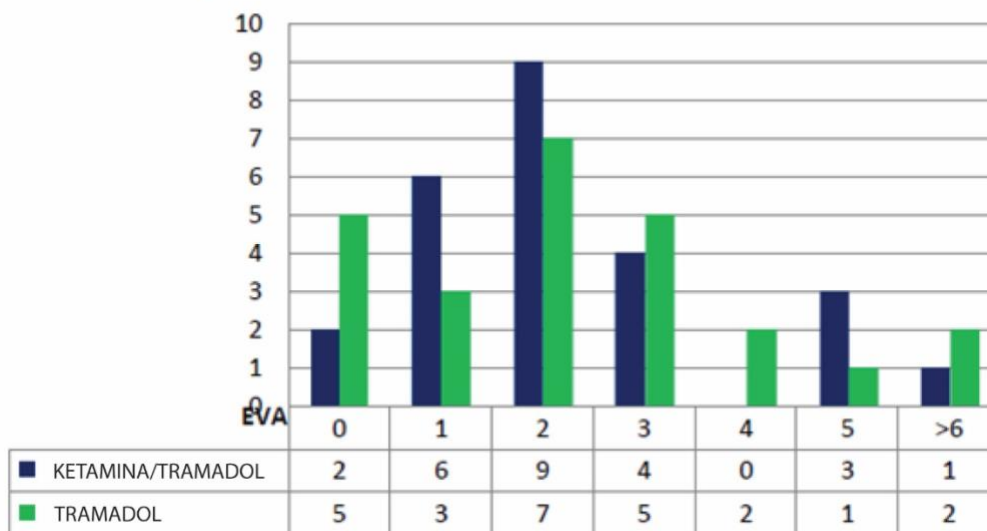


Fig 11 EVA del dolor postquirúrgico a los 30 minutos en UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol.

Figura 12. EVA a los 60 minutos en UCPA

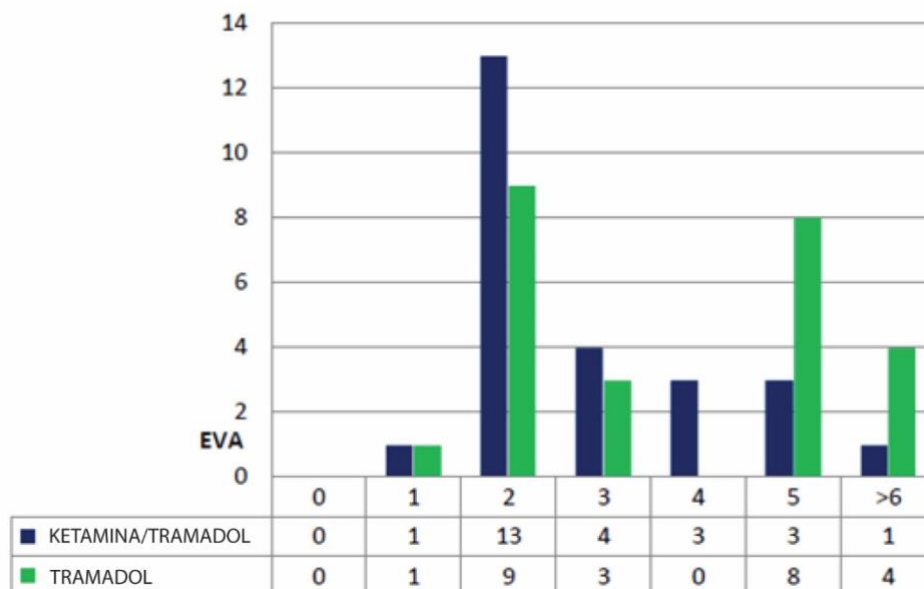


Fig 12 EVA del dolor postquirúrgico a los 60 minutos en UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol.

Figura 13. EVA a los 90 minutos en UCPA

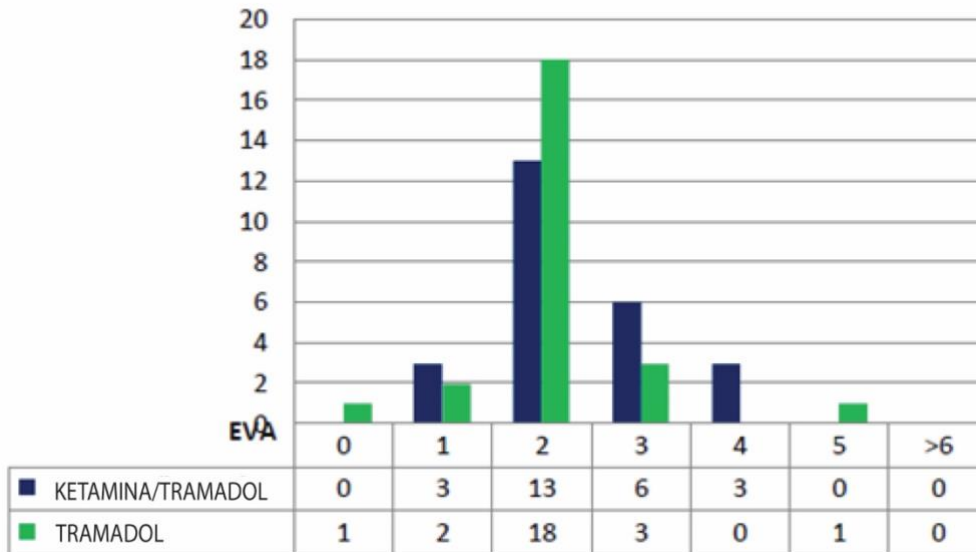


Fig 13 EVA del dolor postquirúrgico a los 90 minutos en UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol

Figura 14. EVA al egreso de UCPA

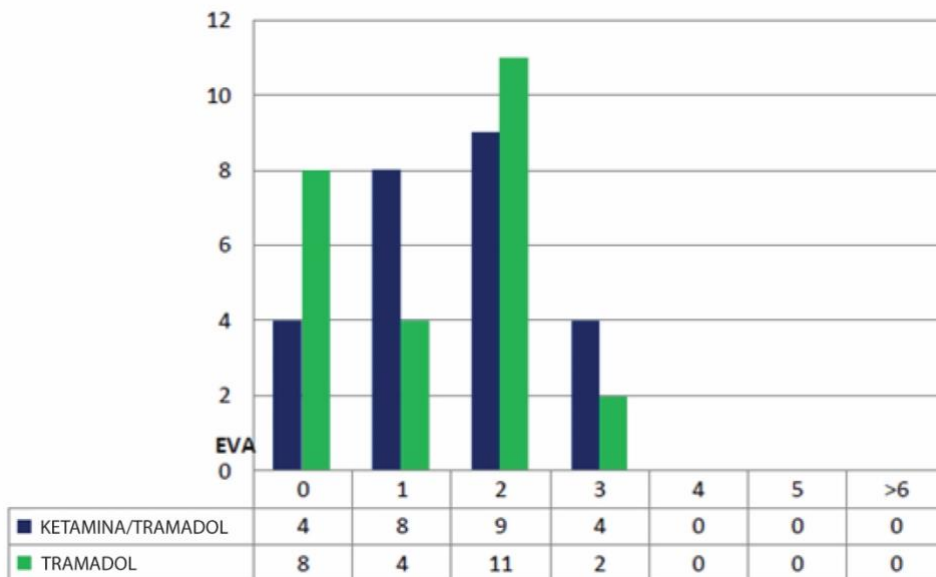


Fig 14 EVA del dolor postquirúrgico al salir de UCPA, color azul representa al grupo ketamina-tramadol, color verde representa al grupo tramadol

Las cifras de la EVA de dolor mostraron valores mas bajos en el grupo al que se le administró ketamina-tramadol a los 30 minutos y 60 minutos en relación al grupo tramadol, a pesar de que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.071$ y $p=0.071$ respectivamente) (fig 11 y 12) , pero se observó una mayor duración de la analgesia postquirúrgica en el grupo ketamina-tramadol en comparación del grupo tramadol.

Tampoco se registraron efectos secundarios ni hubo episodios de recuerdos negativos transoperatorios, así como tampoco se presentó alteración a la emersión anestésica en ningún grupo de estudio. En general el grado de satisfacción fue adecuado para los dos grupos y no hubo alguna diferencia entre los grupos.

Conclusiones

1. El tiempo que duró la analgesia postquirúrgica en el grupo ketamina-tramadol fue mas largo en comparación con el grupo tramadol
2. No se presentaron alteraciones hemodinámicas severas en el trans y postoperatorio inmediato en los pacientes a quienes se les administró ketamina-tramadol intravenoso durante el transanestésico de pacientes operados de colecistectomía laparoscópica en comparación con el grupo tramadol.
3. La ketamina no presentó efecto disociativo residual durante las siguientes 24 horas del postanestésico.
4. Se tuvo que administrar dosis de rescate con mayor frecuencia al grupo al que únicamente se le administró tramadol en comparación con el grupo que recibió ketamina-tramadol, a pesar de que no existió diferencia estadísticamente significativa, la mejoría clínica fue evidente.

Bioética

Reglamento de la ley general de salud

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, títulos primero al sexto y noveno. Norma técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de atención a la salud. REGLAMENTO FEDERAL. Título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de helsinki

Principios éticos que tiene su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos, con la última revisión en Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Considerando que “todos los procedimientos” estuvieron de acuerdo a los estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de Salud:

Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III, De la Investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

El presente estudio será realizado por profesionales del servicio de anestesiología del hospital ISSSTEP, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, quienes cuentan con la formación idónea y los recursos necesarios que garantizan el bienestar de los sujetos a investigar.

Los datos de los pacientes se utilizarán solo para este estudio, no habrá manipulación de terceros y serán parte del insumo para el protocolo de manejo del Hospital ISSSTEP

Anexos

Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente:

Expediente

Edad:

ASA:

Signos vitales pre y transanestésicos

	Presión arterial	Frecuencia cardiaca	Frecuencia respiratoria	Oximetría	EtCO2
Ingreso a sala					
Intubación					
20 minutos					
25 minutos					
30 minutos					
50 minutos					
60 minutos					
90 minutos					

Signos vitales postanestésicos

	Presión arterial	Frecuencia cardiaca	Frecuencia respiratoria	Oximetría
Ingreso a UCPA				
10 minutos				
30 minutos				
60 minutos				
Egreso				

Escala visual análoga del dolor

	Numérico 0 al 10	Intensidad del dolor
Egreso de sala		
Ingreso a UCPA		
10 minutos		
30 minutos		
60 minutos		
90 minutos		
Egreso		

Consentimiento informado

HOSPITAL ISSSTEP CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
**“Eficacia y seguridad de la ketamina-tramadol vs tramadol iv como analgesia postoperatoria
en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica”**

El objetivo del estudio es: “ Comprobar que es más eficaz y seguro el uso de tramadol-ketamina IV que tramadol IV como analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el hospital ISSSTEP.”

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

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

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

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

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

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre, firma y matricula del investigador responsable: _____

Testigos _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabrera MC, Trujillo M, Cumsille MA, Schmied S, et al. Ketamina endovenosa preoperatoria mejora la analgesia postoperatoria de colecistectomías laparoscópicas. *Boletín El Dolor* 2016; 15:8-12
2. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2017; 58: 911-923
3. Ysasi A, Calderón E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2010; 17(4):190-195
4. Park SY, Kim SH, Noh JI, Lee SM, Kim MG et al. The effect of intravenous low dose ketamine for reducing postoperative sore throat. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59(1):22-26
5. López JM, Sánchez BC. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007; 1:45-65
6. Galindo M, Díaz NA, Rodríguez P, Manso FJ, Castro A. Premedicación con clonidina y ketamina intraoperatoria a bajas dosis en la colecistectomía laparoscópica ambulatoria. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* 2008; 55:414-417
7. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2016; 22:588-593
8. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102:211-220
9. González SF. Ketamina epidural en cirugía de hemiabdomen inferior. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2006; 3:145-150
10. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62(1):48-53
11. Vanderah TW. Fisiopatología del dolor. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1-12

12. Dullenkopf A, Muller R, Dillmann F, Wiedemeier P, et al. An intraoperative pre-incision single dose of intravenous ketamine does not have an effect on postoperative analgesic requirements under clinical conditions. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:753-757
13. Persson J. The ketamine enigma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:453–455.
14. Swartjes SB, Morariu A, Niesters M, Aarts L, Dahan A. Nonselective and NR2B-selective N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists produce antinociception and long-term relief of allodynia in acute and neuropathic pain. *Anesthesiology* 2011; 115:165-174
15. Li-Hua H, Dong-Hua S. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly. The European Journal of Medical Sciences* 2011; 141:1-5
16. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *J Psychopharmacol* 2007; 21:259–271
17. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: Reevaluation of an old drug *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 957-964
18. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug?. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107(2):123-126
19. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomized, double blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008; 106: 1856-1861
20. Berti M, Baciarello M, Troglia R, et al. Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Curr Drug Targets* 2009; 10:707–715
21. Persson J. Wherefore ketamine?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:455-460

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