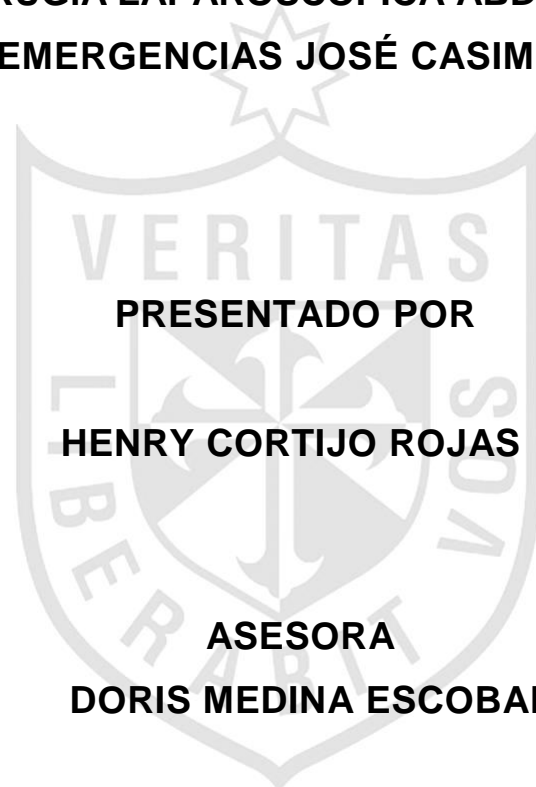




FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**KETAMINA EN LA PREVENCIÓN DEL DOLOR POSOPERATORIO  
EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA ABDOMINAL  
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2021**



PRESENTADO POR  
**HENRY CORTIJO ROJAS**

ASESORA  
**DORIS MEDINA ESCOBAR**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
EN ANESTESIOLOGÍA**

**LIMA– PERÚ  
2021**



**Reconocimiento**

**CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**KETAMINA EN LA PREVENCIÓN DEL DOLOR POSOPERATORIO  
EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA ABDOMINAL  
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
HENRY CORTIJO ROJAS**

**ASESORA  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ  
2021**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	30
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	31
3.2 Variables y su operacionalización	31
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	33
4.2 Diseño muestral	33
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	34
4.4 Procesamiento y análisis de datos	35
4.5 Aspectos éticos	37
<b>CRONOGRAMA</b>	38
<b>PRESUPUESTO</b>	39
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	40
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Formato de Validación del Instrumento	
4. Consentimiento Informado	

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Descripción del problema

En cirugías abdominales están presentes las intervenciones más frecuentes en los centros quirúrgicos a nivel mundial y el advenimiento de la laparoscopia ha significado un avance tecnológico con excelentes resultados en la disminución de la estancia hospitalaria y las infecciones de las heridas operatorias; sin embargo, el dolor posoperatorio asociado al área quirúrgica sigue siendo muy frecuente y motivo de medicación analgésica, lo que determina a su vez, la calidad del acto quirúrgico en general (1,2).

Este dolor representa un reto permanente para el anestesiólogo, dado que, entre el 50 a 75% de los pacientes operados de cirugía abdominal, requieren la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/u opiáceos durante su estancia en la Unidad de recuperación postanestésica (URPA) (3).

Lo que sí está claro, es que la mayoría de los estudios evidencian que la analgesia preoperatoria supera a la intraoperatoria en el control del dolor principalmente en tres puntos: disminuye su requerimiento, prolonga el tiempo de inicio de rescate y atenúa el dolor posoperatorio (1,5,8).

Diversos investigadores europeos impulsaron la analgesia preventiva, y estos autores fueron buscando el fármaco más eficaz y seguro, por lo que, los estudios utilizaron a los AINES, opioides, sedantes, entre otros medicamentos, cuyos resultados son controversiales, ya que existen reportes de su eficacia frente a otros que no logran los mismos resultados (8,9,10). En este contexto, el uso de la ketamina, como antagonista del receptor NMDA, único anestésico endovenoso con propiedades hipnóticas, analgésicas y amnésicas, conocido hace aproximadamente 50 años, ha sido usado para controlar el dolor posoperatorio por primera vez por Galindo et al.(11) quienes en 2008 administraron en el intraoperatorio dosis subanestésicas de ketamina en pacientes españoles, logrando un menor uso de opioides en el posoperatorio inmediato, aunque, tuvieron más efectos adversos.

En América, simultáneamente, Bell R. (12) el 2008 (EE. UU) administró ketamina a dosis subanestésicas a 2240 pacientes en el perioperatorio reportando una reducción de morfina, náuseas y/o vómitos posoperatorios. A partir de estos autores, nuevos estudios usando ketamina se han realizado en diversas partes del mundo, aunque, en diversas patologías quirúrgicas y en pacientes con características específicas y distintas entre sí, por lo que, no pueden ser extrapoladas ni generalizadas a toda la población.

En Perú, se pudo encontrar algunas investigaciones que usaron ketamina endovenosa en dosis subanestésicas en el preoperatorio, aunque la mayoría de ensayos clínicos hallados para lograr analgesia preventiva se han realizado usando AINES como diclofenaco y metamizol, así como investigaciones usando opioides como tramadol.

Por lo que, el autor plantea realizar una investigación que evalué la eficacia del uso de ketamina para prevenir el dolor postoperatorio en pacientes que se someten a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital José Casimiro Ulloa durante el 2021.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Es eficaz el uso de ketamina para prevenir el dolor postoperatorio en pacientes que se someten a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa al año 2021?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Evaluar la eficacia del uso de ketamina para prevenir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa al año 2021.

## **Objetivos específicos**

Valorar el dolor posoperatorio en reposo y durante la deambulaci3n, mediante escala visual an3loga a las 24 horas en pacientes sometidos a cirug3a laparosc3pica abdominal en el Hospital de Emergencias Jos3 Casimiro Ulloa al a3o 2021.

Determinar el tiempo, en minutos, hasta el primer rescate con opioides en pacientes sometidos a cirug3a laparosc3pica abdominal en el Hospital de Emergencias Jos3 Casimiro Ulloa al a3o 2021.

Determinar el consumo acumulado de opioides a las 24 horas en pacientes sometidos a cirug3a laparosc3pica abdominal en el Hospital de Emergencias Jos3 Casimiro Ulloa al a3o 2021.

Comparar la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con Ketamina versus placebo sometidos a cirug3a laparosc3pica abdominal en el Hospital de Emergencias Jos3 Casimiro Ulloa al a3o 2021.

### **1.4 Justificaci3n**

Al realizar esta investigaci3n se podr3 establecer si existe una significativa relaci3n entre el uso de ketamina y la prevenci3n del dolor posoperatorio, por lo tanto, no debe considerarse como un f3rmaco sustitutivo para las personas sometidas a cirug3a laparosc3pica abdominal en el tratamiento del dolor postoperatorio en el Hospital de Emergencias Jos3 Casimiro Ulloa, por carecer de informaci3n local o nacional que compruebe su utilidad.

La investigaci3n permitir3 socializar en el personal m3dico, sobre las ventajas y desventajas de la analgesia preventiva con ketamina a dosis subanest3sica y beneficiar3 a los pacientes intervenidos laparosc3picamente por una cirug3a abdominal, ya que este busca demostrar la relaci3n para disminuir el uso de f3rmacos de rescate del dolor posoperatorio, lo que repercute a su vez la calidad

del acto médico quirúrgico basado en la evidencia científica actualizada disponible.

Además de permitir a los anesthesiólogos del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa contar con información para la toma de decisiones respecto a la actualización de sus guías de práctica clínica, abastecimiento de medicamentos para control del dolor posoperatorio; beneficiará a la sociedad en general, porque se logrará mejorar la calidad de la atención médica en los pacientes que serán intervenidos en cirugía laparoscópica abdominal.

Toda investigación diseñada para enfrentar las patologías más importantes que afectan a la población peruana tiene el respaldo de la Constitución Política del Perú, donde se brindan las facilidades para que se puedan ejecutar dentro del marco constitucional y ético de las instituciones responsables.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El autor podrá recoger los datos necesarios durante los periodos preoperatorio, quirúrgico y postoperatorio tras obtener la autorización de la dirección del Hospital de Urgencias Casimiro Ulloa, lo cual hace posible la investigación. Dicha investigación servirá para generar datos para futuros estudios sobre el tema, así como para confirmar o refutar las conclusiones del estudio.

El estudio es posible porque no supondrá ningún coste para la universidad, ya que el investigador lo financiará. No se declara ningún conflicto de intereses.



## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

En el 2019, Xu B. compararon la eficacia y seguridad de la ketamina con placebo para control del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. La metodología fue un metanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre los años 2005 y 2018. Sus resultados fueron que en nueve de ellos la administración endovenosa de ketamina tuvo disminución de la intensidad del dolor posoperatorio al inicio en comparación al grupo placebo que recibió solución salina, y en tres de estos no hubo diferencias en el posoperatorio tardío. Seis estudios mostraron disminución del consumo acumulado de morfina en el grupo que recibió ketamina sobretodo las primeras 24 horas y no a las 48 horas. En siete estudios se reportaron que la incidencia de efectos adversos psicomiméticos (somnolencia, pesadilla, alucinaciones y delirio) y gastrointestinales (náuseas, vómitos) fueron menores en el grupo que recibió ketamina que en los controles. Las conclusiones fueron que la administración endovenosa de ketamina es efectiva y segura para el control del dolor posoperatorio en la artroplastia total de rodilla (13).

En el 2019, Martínez S et al. evaluaron la efectividad de ketamina en microdosis en pacientes operados con anestesia general en pacientes chilenos. La metodología fue un estudio prospectivo, semiexperimental, controlado y doble ciego. Sus resultados fueron menor puntuación en la escala visual análoga (EVA) en el grupo de estudio vs. Grupo control (promedio 2 vs. 3 puntos respectivamente), así como también menor demanda de opioide. Las medias de la frecuencia cardiaca, presión arterial permanecieron estables en ambos grupos. Las conclusiones fueron que administrar microdosis de ketamina en pacientes intervenidos con anestesia general fue efectiva en el control del dolor agudo posoperatorio (14).

En el 2017, Martínez B realizó una investigación para demostrar la eficacia de la ketamina intravenosa antes de la cirugía en pacientes mexicanos. La metodología

fue un estudio prospectivo, comparativo, observacional, doble ciego en dos grupos: grupo 1 (ketamina más bloqueo subaracnoideo) y grupo 2 (bloqueo subaracnoideo). Sus resultados demostraron que la incidencia del dolor posoperatorio valorados con la escala visual análoga mayor en el grupo 2 al salir de sala de operaciones y en su permanencia en URPA a las 4, 8 y 12 horas del posoperatorio. Los efectos adversos no fueron significativos. Las conclusiones fueron que el uso de la ketamina preoperatoria tiene diferencia significativa para presentar dolor leve con nulos efectos adversos, recomendando el uso coadyuvante para mejorar la calidad de analgesia postquirúrgica (15).

En el 2017, Ye F, Wu Y, Zhou C evaluaron la eficacia y seguridad de la ketamina para disminuir el dolor y uso de opioides en los pacientes que se someten a colecistectomía laparoscópica. La metodología realizada fue un metanálisis en el que incluyeron cinco estudios, con un tamaño de muestra total de 212 pacientes. Sus resultados fueron: había diferencias significativas entre las medias del dolor posoperatorio a las 12 horas ( $p=0.020$ ), 24 horas ( $p=0.17$ ) y 48 horas ( $p=0.014$ ), y que el grupo que recibió ketamina disminuyó significativamente el uso de narcóticos a las 12 horas ( $p=0.033$ ), 24 horas ( $p=0.025$ ) y 48 horas ( $p=0.015$ ). Las conclusiones fueron que la ketamina disminuye significativamente el dolor posoperatorio y el uso de opioides después de una colecistectomía laparoscópica (16).

En el 2014, McNicol E et al. determinaron la eficacia de la ketamina por cualquier vía para lograr la analgesia postoperatoria. La metodología que usaron fue la revisión sistemática, incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorios, la mayoría de los estudios administraron ketamina por vía endovenosa. Sus resultados al centrarse en solo los estudios que suministraron ketamina por vía endovenosa, encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la ketamina para disminuir la intensidad del dolor posoperatorio, pero los eventos adversos se presentaron de forma similar en ambos grupos. En conclusión, la ketamina es útil en la reducción del dolor posoperatorio. (17).

En el 2013, León R evaluó la eficacia y la seguridad de la ketamina como

analgesia anticipada para un control del dolor postquirúrgico en cirugía laparoscópica con anestesia general. La metodología realizada fue de diseño descriptivo-correlacional y retrospectivo, su muestra fueron 100 pacientes separados como grupo ketamina (se administró anestesia general y ketamina endovenosa antes y durante el acto operatorio) y grupo placebo (el mismo protocolo de anestesia y solución salina). El 99% tuvieron ASA I y II. Los resultados fueron que el grupo ketamina requirió menos anestésicos que el grupo placebo (0.66 vol. % vs. 0.86 vol. %, respectivamente). El comportamiento hemodinámico intra y postquirúrgico con medias de frecuencia cardíaca y presión arterial fueron menores en el grupo ketamina. El grupo ketamina no necesitó analgésicos en las primeras horas postquirúrgicas en tanto que el 90% del grupo placebo necesitó medicación para dolor. Las complicaciones fueron menores en el grupo ketamina que el grupo placebo. Las conclusiones fueron que las dosis subanestésicas de ketamina reduce eficazmente la necesidad de analgesia en el posoperatorio inmediato y no hay eventos adversos asociados a su uso (18).

En el 2013, Díaz C y Montoya V establecieron las diferencias en los resultados analgésicos esperados con ketamina para el control del dolor posoperatorio y sus efectos asociados durante la cirugía laparoscópica de vesícula, tras ser administrado en diferentes tiempos quirúrgicos. La metodología fue un estudio de diseño observacional prospectivo analítico de cohortes, su muestra fueron 32 pacientes, agrupados en el grupo que recibió ketamina 0.15 mg/Kg en la inducción (17 pacientes) y 15 pacientes que recibieron el mismo bolo al final de la cirugía. Los resultados fueron que no hubo diferencias estadísticas en el control del dolor posoperatorio en ambos grupos, tampoco hubo disminución del requerimiento de opioide posoperatorio, pero si una buena calidad de analgesia en los pacientes que recibieron ketamina al finalizar la cirugía. El grupo que recibió ketamina al final de la cirugía presentó mayor frecuencia de eventos adversos (náuseas, vómitos y escalofríos), pero no se asociaron a la ketamina. Las conclusiones fueron que no existen ventajas en la administración de dosis mínimas de ketamina para el control del dolor posoperatorio, en la disminución de opioides de rescate ni efectos adversos (19).

El 2013, Redondo G, evaluó la influencia de la ketamina en el consumo de

morfina postoperatoria, la reducción del dolor y los efectos secundarios. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio a doble ciego en 75 pacientes programados para una cirugía abdominal. Se clasificaron en tres categorías: El grupo PERI recibió ketamina intraoperatoriamente y 48 horas después (2 mcg/kg/min tras un bolo de 0,5 mg/kg); el grupo INTRA recibió ketamina sólo intraoperatoriamente (2 mcg/kg/min tras un bolo de 0,5 mg/kg); y el grupo CTRL recibió placebo. Sus resultados indicaron que el grupo PERI tomó significativamente menos morfina acumulada en un período de 24 horas que los grupos INTRA y CTRL (27 mg frente a 48 mg, 40,5 mg y 50 mg, respectivamente,  $p = 0,005$ ). El dolor postoperatorio fue considerablemente menor en los grupos PERI e INTRA que en el grupo CTRL ( $p = 0,002$ ), aunque las náuseas fueron más frecuentes en el grupo CTRL que en el grupo PERI (41% frente al 8%, respectivamente,  $p = 0,005$ ). El estudio concluyó que la ketamina en dosis bajas reduce el consumo de morfina postoperatoria y alivia el dolor postoperatorio con una baja tasa de efectos secundarios (20).

El 2011, Subramaniam K. Realizó una investigación para demostrar la eficacia analgésica, el efecto de ahorro de opiáceos de dosis modestas de ketamina administradas intraoperatoriamente y postoperatoriamente sobre el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a una cirugía mayor de columna vertebral. El estudio utilizó un diseño aleatorio y doble ciego con 30 participantes divididos en dos grupos. La dosis de ketamina EV suministrada fue de 2 g/kg/min, mientras que el grupo de control recibió un placebo en forma de solución salina durante 48 horas en el postoperatorio. Los resultados indicaron que, aunque ambos grupos experimentaron niveles similares de dolor en reposo y durante el movimiento, el grupo de ketamina recibió una dosis mayor de hidromorfina EV (40,42 mg frente a 32,86 mg, respectivamente) ( $p = 0,84$ ). Los efectos secundarios que afectan al sistema nervioso central se produjeron en el 33% de los que recibieron ketamina y en el 60% de los que recibieron placebo ( $p = 0,29$ ). La fiebre, las náuseas y los episodios de apnea fueron los efectos secundarios más frecuentes. Los investigadores concluyeron que la ketamina en dosis bajas no tiene ningún efecto sobre la analgesia postoperatoria o los efectos secundarios (21).

El 2011, Laskowski K. evaluó el efecto de la ketamina endovenosa en el control

del dolor posoperatorio. La metodología fue una revisión sistemática. Sus resultados fueron que la ketamina fue un complemento eficaz en la analgesia postoperatoria de las cirugías de abdomen superior, tórax y las cirugías ortopédicas mayores. Las conclusiones de la revisión fueron que la ketamina en dosis bajas era eficaz para disminuir el dolor posoperatorio independientemente del opioide intraoperatorio usado (22).

El 2010, Carstensen M y Moller A compararon la efectividad y la seguridad de la ketamina administrada en el posoperatorio además del opioide para la analgesia controlada por el paciente (PCA). La metodología fue una revisión sistémica de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. Evaluaron 11 estudios con un total de 887 pacientes, evaluaciones del dolor con EVA. Los resultados fueron que seis estudios mostraron un mejor control del dolor posoperatorio con administración de ketamina a los opioides, en tanto que cinco estudios demostraron lo contrario. La conclusión fue que, la ketamina agregada al opioide en PCA para cirugía abdominal u ortopédica es controversial por la heterogenicidad de los estudios y por tener muestras pequeñas (23).

El 2019, Quiroz M realizó una investigación con el propósito de determinar el efecto de la preinducción con ketamina a niveles subanestésicos en el control del dolor postoperatorio en pacientes de Trujillo, Perú. La metodología utilizada fue un experimento clínico aleatorio doble ciego con 38 pacientes divididos en dos grupos: grupo I (recibió ketamina 0,3 mg/kg por vía intravenosa en el preoperatorio inmediato) y grupo II (recibió ketamina 0,3 mg/kg por vía intravenosa en el postoperatorio inmediato) (recibió su equivalente volumétrico de solución salina fisiológica). Los resultados indicaron que el grupo I presentaba una puntuación de la escala analógica visual (EAV) inferior a la del grupo II (2,41,6 frente a 3,71,4 al inicio; 2,51,2 frente a 3,50,9 a las tres horas; 1,30,7 frente a 2,60,9 a las seis horas; 1,20,6 frente a 1,90,8 a las doce horas; y 0,70,7 frente a 1,50,9 después de veinticuatro horas, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la necesidad de rescate analgésico o la prevalencia de NVPO. Su conclusión fue que la preinducción intravenosa con ketamina a dosis subanestésicas reduce significativamente el dolor postoperatorio en los procedimientos de columna

vertebral, pero no elimina la necesidad de analgesia de rescate (24).

El 2019, Chiguala M realizó una investigación con el objetivo de determinar que tan eficaz es la analgésica de ketamina endovenosa en dosis subanestésicas antes de la inducción anestésica general en pacientes sometidas a histerectomías abdominales electivas para el control del dolor posoperatorio. La metodología fue un ensayo clínico aleatorio básico en 60 pacientes distribuidas en 2 grupos, el grupo experimental recibió 0.15 mg/kg de ketamina endovenosa y 5 ml de suero fisiológico al grupo control. Los resultados demostraron que el grupo experimental presentó promedios de EVA menores que el grupo control (4 vs.7 a los 15 minutos, 4 vs. 6 a la hora, 4 vs. 6 a las 6 horas, 3 vs 6 a las 12 horas y 3 vs. 5 a las 24 horas, respectivamente. Los efectos adversos no se presentaron en el 100% del grupo experimental, y sí en el grupo control (náuseas/vómitos 43% e HTA 7%). Las conclusiones del estudio fueron que la ketamina en una dosis de 0.15 mg/kg por vía endovenosa fue eficaz para disminuir la intensidad del dolor posoperatorio, no presentó efectos adversos ni variaciones significativas en los signos vitales (25).

En el 2009, Ramos H. La eficacia analgésica de la ketamina se comparó con la del midazolam. El enfoque utilizado fue un análisis sistemático de estudios clínicos aleatorios descriptivos, prospectivos y longitudinales a doble ciego que incluían a 90 pacientes sometidos a cirugía electiva que recibieron 0,25 mg/kg de ketamina S(+) y 0,03 mg/kg de midazolam intravenoso. El objetivo del estudio era documentar un descenso de la frecuencia cardíaca y la presión arterial entre 30 segundos y 40 minutos después de la administración del bolo. Se dice que el 96% de los pacientes no experimentaron dolor hasta los 30 minutos después del tratamiento. El 1,1% informó presencia de náuseas y el 2,2% de un aumento de la presión arterial. Los autores concluyeron que una dosis de rescate de ketamina S(+) más midazolam intravenoso es una buena alternativa para tratar rápidamente el dolor postoperatorio sin causar depresión respiratoria (26).

## 2.2 Bases teóricas

### Ketamina

La ketamina es un anestésico disociativo, no sedante (barbitúrico) y no estupefaciente (narcótico). Es un antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA) que induce la inconsciencia a través de la disociación funcional presentes en 2 áreas cerebrales: en primer lugar, se bloquean el tálamo y el sistema neocortical, lo que elimina la sensibilidad corporal; y en segundo lugar, se estimula el sistema límbico, lo cual mantiene la función de la corteza visual. Cuando se consigue la anestesia, los ojos se abren al minuto y se produce un rápido movimiento ocular. (3,21,24,32).

Desde que Calvin Stevens lograra sintetizarla en 1962 ha sido un anestésico alternativo a la fenciclidina. Puede producir tres efectos importantes al mismo tiempo: hipnosis, analgesia y amnesia. Se reconoce que es el único anestésico con efectos negativos mínimos en el sistema cardiorrespiratorio, siendo un medicamento anestésico ideal para pacientes hemodinámicamente inestables o como un complemento para la analgesia o la sedación (2,3,33).

La estructura de la ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) es similar a la de las drogas disociativas como la fenciclidina y la ciclohexamina. Hay dos isómeros, ketamina S (+) que tiene resultado analgésico de 3-4 veces mayor, afinidad cuatro veces más por los receptores NMDA y es capaz de facilitar y mantener el sueño (produce hipnosis) en 1.5 veces mas que el isómero ketamina R (-) por un carbono quiral en su estructura, provoca resultados psicotrópicos más débiles. En la práctica clínica se usan combinaciones de ambos isómeros (1,2,18,34,35).

La ketamina ejerce sus efectos a través de diversos mecanismos, como la interacción con los canales de calcio, la unión débil a los receptores opioides mu y kappa, el bloqueo de los canales de sodio a dosis elevadas, la inhibición de los receptores nicotínicos y muscarínicos, el antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, la

participación en la composición y liberación de óxido nítrico, así como los efectos locomotores (1,2).

Los efectos fisiológicos de la ketamina son los siguientes:

### **Psiquiátrico**

Puede causar efectos psicomiméticos (alucinaciones, disforia, sueños vívidos, sensaciones extracorporales) que son dosis dependiente y si se administra sin benzodiazepinas u otro hipnótico/amnésico. En dosis subanestésicas pueden tener también estos efectos hasta en un 7.4 % frente al 3.7-5 % de los grupos placebo. Un bolo endovenoso de  $<0.5$  mg/Kg no causa efectos psicomiméticos importantes. La ketamina aún con dosis subanestésicas reactiva una psicosis en los pacientes con esquizofrenia (13-14).

### **Neurológico**

La ketamina a dosis anestésicas ( $\geq 1$  mg/Kg) produce un estado anestésico disociativo similar a una catatonia por sus acciones en varios procesos corticales y subcorticales, y a dosis subanestésicas ( $\leq 0.3$  mg/Kg) no altera significativamente la conciencia y excitación, tampoco puede aumentar los niveles de sedación, incluso puede disminuir este efecto por ser ahorradores de opioides (12,15). Puede aumentar levemente la presión intracraneal (PIC) por su acción simpaticomimética y producir aumento de  $\text{CO}_2$  intraarterial (16). Los efectos de ketamina sobre las convulsiones en los diversos estudios son contradictorios e inconclusos.

### **Cardiovascular**

La ketamina a dosis anestésica aumenta transitoriamente la presión arterial, frecuencia cardíaca en anestesia, la ketamina provoca aumentos transitorios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca por sus efectos simpaticomiméticos (17,18). La ketamina tiene efecto directo como depresor del miocardio que es compensado por sus efectos simpaticomiméticos, este hecho puede ser importante en pacientes con shock o que han agotado sus neurotransmisores adrenérgicos. A dosis subanestésicas, existe evidencia que la ketamina no produce efectos cardiovasculares medibles (16,18,19,20).



## **Respiratorio**

La ketamina a dosis anestésicas no anula los reflejos faríngeos y laríngeos, ni el impulso respiratorio, lo que la hace el agente de elección en pacientes que requieren mantener ventilación espontánea. A dosis altas, origina incremento de secreciones orales y originar laringoespasmos. A dosis subanestésicas, al parecer no produce ningún efecto en el sistema respiratorio. El administrar simultáneamente con benzodiacepinas puede aumentar los riesgos de depresión respiratoria en el posoperatorio, sobretodo si reciben opioides (16,21,22).

## **Gastrointestinal**

La ketamina a dosis anestésicas es emetógena al compararla con el propofol o el tiopental (23). En una revisión sistemática, la ketamina en dosis subanestésicas perioperatoria no aumenta el riesgo de náuseas y vómitos, incluso una revisión Cochrane sobre la ketamina subanestésica perioperatoria demostró que causaba una disminución significativa de náuseas y vómitos probablemente por sus efectos ahorradores de opioides (23,24).

## **Oculares**

A dosis anestésicas la ketamina aumenta levemente la presión intraocular (PIC) por 15 minutos después del bolo. A dosis subanestésicas se desconoce que efectos alcanzaría, aunque podría ser un aumento leve. También puede causar nistagmus y diplopía a cualquier dosis. Una revisión sistemática de ketamina subanestésica perioperatoria evidenció aumento en la incidencia de nistagmo o diplopía versus sus controles (6.2 % vs. 2.6 % respectivamente) (23,25).

La ketamina S (+) es más potente, tiene una duración de acción más corta y un aclaramiento más rápido que la ketamina racémica R (+), esta última es la forma más utilizada en la práctica clínica. La ketamina es altamente liposoluble y de gran capacidad para su distribución, llegando rápidamente a tejidos periféricos (vida media de distribución de 11-16 min). Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación y vías de hidroxilación mediante enzimas microsomales del citocromo P450 en particular el CY3A4. Siendo el principal metabolito el norketamina, que se excreta en orina y heces. A los tres días de una dosis única, el 2.3 % se elimina sin cambios por la orina, 1.6 % como norketamina, 16.2 %

como deshidronorketamina, 80 % como derivados hidroxilados conjugados (12,24). Solo la norketamina y deshidronorketamina tienen la potencia de la ketamina, el resto de metabolitos se considera inactivos. El tiempo de vida media es de 2 a 3 horas y se aclara de 12 a 17 ml/Kg/min, por lo que, una disfunción renal puede enlentecer la eliminación de los metabolitos de ketamina (14). En pacientes con una hepatopatía, se puede prolongar su tiempo de vida media, aunque, estudios que incluyeron pacientes con insuficiencia hepática no tienen diferencias en el metabolismo de la ketamina y en dosis subanestésicas causa transitoriamente una leve elevación de enzimas hepáticas que cede con la suspensión de la ketamina (16).

La ketamina se acumula en las infusiones prolongadas, según los estudios llevados a cabo con dosis anestésica, existiendo poca evidencia sobre ketamina en dosis de infusión subanestésicas (14,18). Stubhaug et al. (1997), evaluaron una dosis subanestésica de ketamina iniciando con un bolo de 0.5 mg/Kg y continuando con una infusión continua por 72 horas (primeras 24 horas a una dosis de 2 mcg/Kg/min seguido de 48 horas a una dosis de 1 mcg/Kg/min), midiendo las concentraciones de ketamina y norketamina a las 1, 24 y 72 horas, reporta que a las 72 hora, las concentraciones de ketamina siguen siendo inferiores a lo encontrado a la hora posterior al bolo, aunque la norketamina aumentaba sin ser significativa (36).

En pacientes que usan ketamina prolongadamente, puede originar aumento de la frecuencia miccional hasta la cistitis ulcerosa (19).

Existen contraindicaciones relativas para el uso de dosis subanestésicas de la ketamina como

- hipertensión arterial no controlada,
- aumento de la presión intracraneal,
- aumento de la presión intraocular,
- injurias del globo ocular,
- historia de psicosis,
- síndrome simpaticomimético,
- disfunción hepática,

- reciente trasplante hepático,
- porfiria.

Respecto a la vía de administración de la ketamina, hay datos contradictorios si se puede administrar por vía epidural o endovenosa. En 2011, Laskowski et al (22), realizó una revisión sistemática de 70 estudios que usaron ketamina endovenosa para analgesia perioperatoria, reportando que esta forma de administración reduce significativamente el consumo opioide posoperatorio e incrementó el tiempo libre de analgesia de rescate. Este efecto fue mayor en las cirugías torácicas y abdominales superiores, siendo menos efectiva en la cirugía ortopédica y en las de la parte baja del abdomen. Y no fue efectivo en las cirugías de oído, nariz y garganta. Siendo mayor el ahorro de opioides cuanto más alto era la puntuación de la escala análogos visible del dolor (EVA) (> 70 %) que en los puntajes bajos (< 40 %), lo que sugiere que la ketamina es más beneficiosa en pacientes con dolor posoperatorio severo. El uso de ketamina en niños no fue beneficioso. Se tiene evidencia que la ketamina neuraxial es potencialmente neurotóxica y actualmente no se recomienda para el tratamiento del dolor no canceroso (32,37).

El empleo de ketamina en los pacientes que crónicamente tratados con opioides y que son sometidos a cirugía aún no se puede recomendar, porque existen estudios contradictorios, así, Loftus et al., la usó de modo intraoperatoria endovenosa en pacientes intervenidos en la columna vertebral, reportó una importante reducción de la morfina durante las primeras 48 horas postoperatorias en el 37 % de su serie (de 309 mg a 195 mg) y a las 6 semanas, el grupo con ketamina mantenía puntuaciones de dolor más bajas en el 26 % de estos (38).

McNicol et al., revisó sistemáticamente 14 ensayos clínicos aleatorios que compararon la ketamina IV perioperatoria con placebo, hallaron que a los 3 y 6 meses, respectivamente, el grupo con el fármaco tuvo una reducción del 25% y 30% en el riesgo de dolor posquirúrgico persistente. A los 12 meses, no hubo diferencias significativas entre los grupos (17).

La dosis anestésica es  $\geq 1.0$  mg/Kg intravenoso tiene amplios efectos sobre el sistema nervioso central con resultado anestésico disociativo. Las dosis subanestésicas ( $\leq 0.3$  mg/Kg IV) tiene propiedades analgésicas mediadas centralmente con efectos mínimos sobre la conciencia y la cognición. Hay suficiente evidencia para considerar que la ketamina en dosis subanestésicas como analgésico, particularmente para el dolor agudo en el entorno perioperatorio (38, 39).

Se tiene evidencia que dosis subanestésicas de ketamina por vía endovenosa asociada a anestesia general produce disminución del dolor posoperatorio y disminuye la terapia de rescate analgésica con opioides en un gran número de cirugías (40, 41). Así, durante el 2005, Elia y Tramer revisaron 53 ensayos clínicos aleatorizados que la usaron en el perioperatorio, de los cuales diez tuvieron resultados estadísticamente significativos con una disminución del dolor valorado con la escala visual analógica (EVA) a las 6, 12, 24 y 48 horas del posoperatorio (42).

El 2010, Bell y et al. evaluaron 37 ensayos clínicos aleatorizados que usaron ketamina perioperatoria o placebo, reportaron que 27 estudios evidenciaron que la esta disminuyó la terapia de rescate analgésica ya que requirieron menos analgésicos y/o presentaron bajas puntuaciones de dolor posoperatorio (43).

Las dosis intraoperatorias eficientes y seguras variaron entre 0.15 a 0.5 mg/Kg por vía endovenosa stat. y para infusiones una dosis entre 0.1-0.2 mg/Kg/h. Su equivalente en unidades de volumen: 2 mcg/Kg/min. Los resultados psicosenoriales aparecen con dosis mayores a 0.3 mg/kg, por ende, deberíamos tenerlo en cuenta si lo consideramos como plan analgésico, la administración de bolos en pacientes despiertos. Las secuelas de una sola dosis se van a los 30-45 minutos. Al respecto, un paciente con anestesia puede tolerarlas más altas, pero siempre ciñéndose a la duración del acto anestésico-quirúrgico, y así prevenir la aparición de los efectos adversos en la inducción. En las cirugías extensas, deben tenerse en cuenta los bolos reiterados de ketamina cada 30-45 min. No existe acuerdo sobre la dosis máxima de la infusión, pero 0.3 mg/kg/h es un techo

razonable, que debería estimarse en pacientes despiertos a lo largo de su estadía en una Sala de Recuperación; para los obesos se usa el peso corporal ideal (40).

La dosis recomendada para cirugías abdominales mayores son bolos endovenosos prequirúrgicos de 0.5 – 1.0 mg/Kg en el preoperatorio seguidas de seguras ya que no presentan cambios hemodinámicos ni efectos adversos; son óptimas en la colecistectomía laparoscópica para la analgesia preventiva. (21,41).

La Ketamina se puede usar para el control del dolor crónico, aunque se debe tener cuidado porque el tratamiento intratecal prolongado puede originar neurotoxicidad ya que a tres semanas de aplicación intratecal aumenta la incidencia de mielopatía vacuolar, por lo que, su empleo estaría indicado en pacientes terminales con fracaso a otros analgésicos convencionales.

Para obtener la dosis adecuada se pueden usar las recomendadas por Ketamine for Perioperative Pain Management (27):

Administración	Procedimientos dolorosos	Procedimientos no dolorosos
En bolo	0.5 mg/kg antes o después de la inducción (en preoperatorio)	0.25 mg/Kg antes de la incisión
Dosis repetidas	0.25 mg/Kg cada 30 minutos	0.125 mg/Kg cada 30 minutos
Infusión	500 µg/Kg/h	250 µg/Kg/h
Stop ketamina	60 minutos antes de finalizar	30 minutos antes de finalizar

Fuente: Ketamine for Perioperative Pain Management

## **Analgésicos opioides**

Son compuestos que tienen propiedades analgésicas y sedantes comparables a las de la morfina. Se clasifican en analgésicos naturales (morfina, codeína), semisintéticos (oxicodona, hidromorfona) y sintéticos (tramadol, metadona, fentanilo, meperidina, remifentanilo). Son la terapia principal para el dolor agudo de moderado a severo debido a su capacidad de unirse a receptores particulares en todo el sistema nervioso (MOP, KOP y DOP9), desde la periferia hasta la corteza cerebral, incluyendo la médula espinal y el tronco cerebral. El MOP es el principal receptor (1,2,20,42).

Se consideran opioides menores a los que tienen un efecto techo, en otras palabras, que a partir de una cierta dosis no habrá mayores efectos analgésicos, pero si aumentará sus efectos adversos como el tramadol o codeína. En tanto que los opioides mayores, son ideales para el dolor posoperatorio intenso originado por estructuras internas o viscerales como la morfina, fentanilo, meperidina, metadona, oxicodona o buprenorfina (32,43).

### **Dolor posoperatorio**

El dolor es una experiencia esencialmente amarga y tiene una inmensa habilidad para atraer la atención, interrumpir en nuestras ocupaciones que estemos realizando y trasladar los bienes y los métodos de defensa de quien lo padece. Por lo tanto, el dolor es fácilmente distinguible de otros sistemas sensoriales en este sentido, porque la aparición de una experiencia etiquetada como dolor implica la interacción de la sensación, la emoción y la cognición (2,5,21).

El dolor sólo puede producirse cuando la información previamente establecida (exógena, endógena o ambas) entra en el cerebro y se hace presente, o cuando llega a la corteza cerebral. Los sistemas nociceptivos son el resultado de una red de neuronas que operan bajo la dirección de eventos de excitación e inhibición concurrentes. Los nervios periféricos facilitan la comunicación centrípeta y centrífuga entre tres modelos de información distintos, denominados somatosteis, motilidad somática y sistema vegetativo. No es necesario designar estructuralmente los receptores especializados en la identificación de los impulsos nociceptivos (7,22).

Los estímulos nociceptivos se originan en los terminales amielínicos libres, que se conducen de diversas maneras en los tejidos cutáneos, musculares y articulares. Luego, estas sensaciones son emitidas por fibras nerviosas periféricas, que se agrupan para formar nervios y son transportadas a la médula espinal, donde hacen su primera parada. Las neuronas de estos protones libres no mielinizadas (fibras Ad) o mielinizadas (fibras C).se denominan nociceptores porque codifican principalmente las sensaciones desagradables (21,22).

La falta de especificidad de los estímulos nociceptivos no justifica el rechazo del concepto de nociceptor. Del mismo modo, tenemos una colección de receptores agrupados en fibras de pequeño diámetro que se mueven principalmente o especialmente en respuesta a estímulos naturales de gran amplitud (23).

A diferencia de lo anterior, la activación de las fibras de mielina de mayor diámetro (fibras Ab) produce simplemente una respuesta táctil. El efecto de la picadura aguda y bien ubicada, acompañada de un estímulo aferente en las fibras Ad, tiene una breve fase latente (200 - 300 milisegundos). Sin embargo, el dolor experimentado como resultado de un estímulo aferente en las fibras de tipo C no mielinizadas se retrasa (en la escala de 2-3 segundos) y se manifiesta como una sensación de ardor más generalizada y prolongada (22,23)

El género más abundante de fibras amielínicas de tipo C, que representan el 60-90% del total de aferentes viscerales, es el de los nociceptores polimodales, que se activan por una variedad de estímulos nociceptivos (térmicos, mecánicos y químicos) (22).

La particularidad de estos “nociceptores” es muy cambiante. Es necesario indicar que las zonas adyacentes de estas unidades (con un área de 0,01-1 cm<sup>2</sup>) se superponen numerosamente unos a otros y revisten a los demás tipos de fibras, en consecuencia, el empleo de un estímulo nociceptivo mecánico, inclusive poco profuso, movilizará simultáneamente abundantes fibras Ab, Ad y C (24).

Tanto las articulaciones como los músculos incluyen receptores polimodales Ad y C, estos les permiten responder mecánica, térmica y químicamente. Se pueden descubrir fibras finas en el músculo que están activas durante la contracción; si se cumplen los parámetros fisiológicos, lo más probable es que estas fibras no participen en la nocicepción, sino en los estados circulatorio y respiratorio necesarios para el esfuerzo muscular.

Los nociceptores deben poseer capacidad quimiorreceptora para crear dolor inflamatorio y de reposo. Los receptores sensoriales son células nerviosas

especializadas que están separadas del tejido endoneural por el perineuro, que limita el transporte de grandes moléculas hidrofílicas como los péptidos. Cuando se detecta esta cantidad de inflamación, la ruptura del perineuro favorece la propagación de estas sustancias químicas. Además, Las algogenas se producen localmente o circulan, y su actividad es percibida como favorecida por la concurrente proximidad de los extremos libres de las fibras C y Ad, a las vénulas y arteriolas (22,25).

El daño celular induce la liberación del ATP y iones H<sup>+</sup>, que son los únicos excitadores en sentido estricto, ya que los demás son sensibilizadores.

Este evento activa el receptor ASIC-1, sensibilizándolo al receptor VR-1. Cuando estos receptores, como el ATP (P2X3), se unen a sus ligandos afines, rompen los canales catiónicos, desplazando los extremos libres de las fibras (2,21).

El péptido bradicinina se produce a través de la actividad enzimática de las calicreínas plasmáticas a partir de dos a<sub>2</sub>-globulinas generadas simultáneamente en el hígado, denominadas cininógenos. La histamina también es generada por los mastocitos (que, cuando se concentra en exceso, provoca picor, irritación y malestar) y serotonina como reacción a la agregación plaquetaria. Las sustancias proinflamatorias, como las citocinas, los mitógenos o las endotoxinas, inducen la formación de prostaglandinas, entre las que se encuentra el ácido araquidónico, mediante la acción transformadora de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Estas sustancias químicas fosforilan las proteínas quinasas al unirse a determinados receptores (PKA, PKC), por lo que:

- Aumento de la actividad de los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina.
- Reducir los estímulos que reciben los transductores-receptores como el VR1.

Los macrófagos son células fagocíticas capaces de producir citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucinas (IL1, IL6, IL8) y también neurotrofinas). Cuando se sintetizan estas sustancias, interactúan con sus receptores y forman complejos que entran en el interior de la célula y son dirigidos por todo el cuerpo de la neurona ganglionar espinal (9,16).



Los nociceptores emiten péptidos neuroactivos de la clase de la sustancia P, como el CGRP y la neuroquinina A, que pueden ser sensibilizados directa o indirectamente. El aumento del estímulo está garantizado por su interacción en el punto de inflamación, así como por las reacciones reflejas axonales o la inflamación neurogénica que aísla las fibras cercanas activadas o sensibilizadas. La interacción de las actividades neuroquímicas da lugar al fenómeno de la hiperalgesia, que afecta no sólo al tejido herido (hiperalgesia primaria), sino también a los tejidos sanos cercanos (hiperalgesia secundaria) (2, 23).

### **Mecanismos de nocicepción en la médula**

Las fibras aferentes de tipo Ab transmiten las sensaciones táctiles y propioceptivas en parte a través de la materia gris medular (capas III-V), donde los terminales se expanden en múltiples segmentos, en parte a través de cordones posteriores en sus respectivos núcleos ubicados en la porción caudal del bulbo. Los núcleos de Gracilis (de Goll) reciben datos de las extremidades inferiores y el tronco, mientras que el fascículo de cuneatus (de Burdach) recibe datos de las extremidades superiores, la zona occipital y también el cuello. Los núcleos de estas neuronas transfieren sus axones al tálamo lateral mediante el lemnisco medial tras pasar por el bulbo (de ahí el nombre de sistema lemniscal). Las neuronas de la pared lateral del tálamo se dirigen hacia la corteza somatosensorial principal (SI). Este sistema mantiene la organización somatotópica en todo momento, asegurando que la entrada de cada localización corporal se envía a una región cortical bien definida (22,24).

Las ramas ascendentes y descendentes de las fibras nerviosas nociceptivas Ad y C sirven como colaterales para ciertas partes vecinas del cuerno posterior de la médula. Además, las capas I y V presentan una convergencia de las estructuras físicas de las fibras aferentes nociceptivas viscerales, cutáneas y musculares, así como una pronunciada distribución craneocaudal de estas fibras (21,25).

Los impulsos nociceptivos periféricos dirigidos a las neuronas medulares están compuestos por dos clases distintas de sustancias químicas. El glutamato es el aminoácido más excitante que se encuentra en el cerebro, tanto en los

neurotransmisores como en los neuropéptidos que rigen sus efectos. El calcio que se acumula en el citoplasma de las terminales de las fibras aferentes primarias es necesario para la exocitosis de las vesículas sinápticas. Los neuropéptidos están en abundancia (como la sustancia P, somatostatina, CGRP, colecistoquinina y neuroquinina A, por nombrar algunos) y pueden funcionar como neuromoduladores, similares a las sustancias endógenas que emiten los efectos excitadores o inhibidores de los neurotransmisores sin realizar ninguna función especializada (2,17).

Los neuromedidores y neuromoduladores son liberados por las neuronas principalmente a través de la acumulación de calcio presináptico, esto depende de las corrientes de calcio que pasan por ciertos canales. Los canales de calcio dependientes del voltaje con umbrales altos de L, N y P/Q se encuentran en la asta posterior de la médula espinal. En las fibras aferentes primarias, los dos últimos son bastante abundantes. Algunos agonistas y antagonistas derivados de la nifedipina son capaces de actuar sobre los canales L. Numerosos mecanismos modulan la unión del calcio citosólico presináptico, promoviendo o impidiendo la fuga de neuromedidores y neuromoduladores. El ATP, la serotonina (incluidos los receptores 5-HT<sub>3</sub>), también prostaglandinas son ejemplos de neuromedidores "prenocéptivos". El ácido gamma-aminobutírico (receptores GABA y GABA-B), la noradrenalina (también receptores  $\alpha_2$ ), serotonina (también receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub>) y también opiáceos (por orden de relevancia, >> d > receptores k) son todas sustancias químicas neuromoduladoras (21,22).

### **Aminoácidos excitadores y sus efectos**

Existen tres grandes familias de receptores ionotrópicos de glutamato y aspartato. Los dos primeros incluyen un canal iónico que se encarga de regular la entrada de cationes en la célula. Los receptores AMPA/kainato y NMDA se clasifican por sus ligandos. La tercera familia comprende los receptores "metabotrópicos" de canal lento (22).

El receptor NMDA ionotrópico ha llamado la atención porque está bloqueado en reposo por el ion magnesio, este solamente se disocia cuando:

- La membrana plasmática de las neuronas está principalmente despolarizada;
- Es inducido por moléculas de glutamato y moléculas coagonistas de glicina (dos moléculas de cada una)

Se cree que el receptor NMDA desempeña un papel importante en la hiperalgesia central y el desarrollo del dolor crónico, ya que su activación altera la excitabilidad de las neuronas del cuerno posterior de la médula con el paso del tiempo (21,22,24).

Se han identificado numerosas subfamilias de receptores "metabotrópicos" asociados a proteínas G. Numerosos de ellos están presentes en las membranas pre y postsinápticas y participan en una cascada intracelular de respuestas excitatorias: (22)

- activación de la fosfolipasa C, seguida de la estimulación de la proteína quinasa C (PKC), posteriormente la fosforilación del receptor NMDA;
- o también la síntesis de AMP cíclico, la activación proteica de quinasa A y la fosforilación del receptor de AMP/caseinato. Cuando estos receptores metabotrópicos se unen, el calcio citosólico aumenta y el efecto de los receptores de glutamato ionotrópicos se potencia.

A continuación, los "segundos mensajeros" intracelulares inespecíficos de la nocicepción inician la cascada de acciones a nivel celular, entre las que destacan la generación de óxido nítrico y COX-2, esta última provoca la síntesis de prostaglandinas en la médula espinal (22).

Las prostaglandinas y óxido nítrico potencian la entrada del calcio una vez que se difunden al elemento presináptico (21).

### **Efectos de los péptidos**

La sustancia P, un neuropéptido, contribuye en la transmisión sináptica fosforilando los receptores NMDA a través de una PKC. Al igual que el ligando del receptor K/NKI, llega velozmente a dentro de la célula (3,12).

Se ha establecido la presencia de dos grupos distintos de estímulos nociceptivos: el primer grupo se activa particularmente con estos estímulos, mientras que el segundo responde a ellos de forma prioritaria, pero no única (convergencia neuronal). Las zonas receptoras excitatorias (lugares del cuerpo que generan actividad neuronal) están claramente caracterizadas y bien definidas. Las neuronas nociceptivas de la médula espinal están situadas principalmente en su primera capa. Una parte de ellas sólo responde a estímulos nociceptivos, como el calor o la mecánica. Su región receptora tiene un diámetro minúsculo y son activadas únicamente por ambas fibras, ya sea fibras Ad o C.

Las neuronas nociceptivas no específicas de la convergencia se localizan principalmente en la capa V de Rexed, pero también en capas más superficiales. Como la zona de receptores cutáneos tiene un gradiente de susceptibilidad, cualquier estímulo, nociceptivo o no, activa la neurona de la zona central, mientras que sólo los estímulos nociceptivos que actúan sobre las fibras Ad o C excitan la neurona de la zona externa. Además, presentan una zona de receptores inhibitorios (zona que inhibe la actividad neuronal) (21,23).

El hecho de colocar un estímulo no nociceptivo en una superficie determinada solamente estimulará un número reducido de neuronas, esas, que están involucradas en el centro del campo excitador. En cambio, un estímulo nociceptivo colocado en la misma superficie no solamente estimulara estas neuronas, sino que además los márgenes de otras. En consecuencia, para querer conocer la funcionalidad de estas neuronas es necesario saber la simple actividad neuronal, y además se debe considerar las poblaciones neuronales y la articulación dinámica que se producen entre ellas (22,25).

## **Actividades reflejas o transferencia espinal**

Se activan mediante un estímulo y consisten en una serie de movimientos motores provocados por impulsos aferentes transmitidos a la medula desde la piel o el tejido subcutáneo (24).

Un reflejo es un movimiento involuntario que ocasiona la contracción de un grupo de músculos flexores y la relajación de los músculos extensores correspondientes. Están estructurados de forma "modular" y, por tanto, se contraen en respuesta a la estimulación nociceptiva de una región específica de la piel, independientemente de que sean músculos flexores o extensores. Del mismo modo, los reflejos vegetativos sistematizados pueden ser inducidos en la médula espinal por determinadas neuronas nociceptivas de la capa I que estimulan las neuronas preganglionares de la columna intermediaria de la materia gris, que regula los ganglios simpáticos (cadena paravertebral y ganglios cervicales superiores, estrellados, celíacos y mesentéricos) (21,25).

## **Transferencia a la corteza cerebral**

Tras la descarga de la asta posterior en las neuronas, también en su desplazamiento a través de las vías ascendentes anterolaterales, una parte importante de los mensajes nociceptivos cruza la línea media por la comisura gris anterior (2,7,24).

Para la formación reticular, el tálamo y el mesencéfalo, así como en el núcleo del tracto solitario y en el ventrículo de la bulba, encontramos principalmente a las neuronas nociceptivas. Estas nuevas áreas descubiertas están implicadas en la transmisión de respuestas neurovegetativas, sobre todo un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Haz de espinotalámica. Es una vía sensorial que conecta las prolongaciones de las neuronas que se desplazan por la médula anterolateral en el lado opuesto a su comienzo. Las neuronas presentes en la asta posterior se proyectan a un lado del tálamo (grupo posterior y núcleo ventro-postero-lateral). Las neuronas en

capas VII y VIII del asta anterior terminan en las regiones mediales talámicas. Una porción de la capa I se posiciona encima del núcleo submedial, a la vez hacia la zona posterior del núcleo ventromedial (27).

Haz de Espino espino-reticulares. Se encuentran en zonas de materia gris medular, donde sus axones pasan por el cuadrante lateral anterior, entre otros lugares. El haz espinotalámico se divide en dos zonas: los núcleos reticulares gigantocelular y lateral, que reciben fibras del cuerno anterior, y una zona posterior denominada subnúcleo reticular dorsal, que recibe fibras de las capas I, V y VI.

Haz de espino-ponto-mesencefálicos. Son especialmente frecuentes en dos zonas del tronco cerebral: la sustancia gris periacueductal y el área parabraquial, situada en la región dorsolateral del puente de Varolio. El área parabraquial recibe información de la capa I de la médula, que es transportada por las fibras cordales posterolaterales (27).

### **Mecanismos de control de las neuronas medulares de la nocicepción**

A nivel medular, los mensajes nociceptivos de comunicación están influenciados por fibras excitatorias e inhibitorias. Estos procesos de adaptación se caracterizan según el origen de las estructuras inhibitorias de las que proceden, pudiendo distinguirse controles segmentarios y controles supramedulares (21).

Cuando se estimulan, las grandes fibras aferentes cutáneas son responsables de las percepciones táctiles y pueden inhibir las respuestas de las neuronas medulares hacia las entradas nociceptivas. Aunque estos eventos son desencadenados por fibras Ab individuales, es la estimulación de las fibras Ad la que da lugar a las inhibiciones más potentes. Estos resultados, que son predominantemente metaméricos por naturaleza, se derivan directamente de las regiones receptoras de las neuronas del cuerno posterior. Una es excitatoria, mientras que la otra es inhibitoria (25).

Sólo cuando se rompe el equilibrio entre las vías excitatorias e inhibitorias, con predominio de los impulsos excitatorios, puede producirse el dolor (ya sea por "exceso de nocicepción" o por falta de controles inhibitorios). Las interneuronas que se encuentran en la sustancia gelatinosa del asta anterior de la médula (capas II y III) inhiben la propagación de las entradas aferentes nociceptivas en dirección a las neuronas de convergencia ubicadas en lugares más profundos (células desencadenantes).

Las células del elemento gelatinoso actúan como una puerta, regulando la transmisión de una cantidad infinita de información al sistema nervioso central. La excitación de las grandes fibras aferentes aumenta la eficacia de estas interneuronas, bloqueando así la puerta, mientras la estimulación de las fibras finas suprime el tono inhibitorio, permitiendo la apertura de la puerta y la ocupación por los estímulos que llegan de la periferia y, posteriormente, de las áreas de integración supramedular (28).

Las porciones externas de la asta anterior están muy pobladas de receptores opioides, que son particularmente numerosos alrededor de las principales terminaciones de las fibras aferentes. Numerosas interneuronas identificadas en estas capas tienen ligandos opioides endógenos, concretamente la proencefalina A y los derivados de la prodinorfina (encefalinas, dinorfina) (3,21,22).

### **Controles inhibidores difusos nociceptivos**

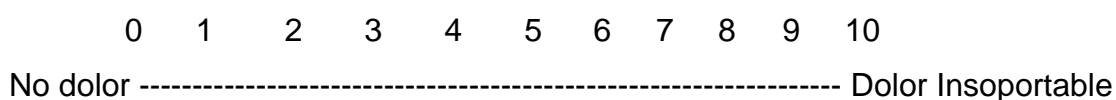
El control en la propagación nociceptiva es ejercido por potentes monitores procedentes de los relés medulares iniciales, los mecanismos segmentarios y los sistemas de configuración supramedular. Son capaces de excitarse a sí mismos a través de la acción del metámero apropiado, y varios controles inhibitorios descendentes también son capaces de activarse en respuesta a estímulos externos (22).

En cualquier parte del cuerpo, un estímulo nociceptivo distinto del campo excitatorio periférico induce una inhibición resistiva en las neuronas de convergencia del cuerno posterior. Esto ocurre porque la estimulación inicia las

CIDN, que se sostienen por un complejo bucle en el que participan estructuras supramedulares.

### **Valoración subjetiva del dolor**

La Escala Visual Analógica (EVA) para el Dolor es una herramienta que permite a los pacientes evaluar su percepción individual de la intensidad del dolor; se califica numéricamente para indicar la intensidad del dolor, por lo que es una prueba muy sencilla en la que el paciente marca la intensidad del síntoma en una escala del 1 al 10; a medida que aumenta la intensidad, también aumenta la puntuación. Según los estudios, el valor de la escala refleja con precisión la intensidad del dolor y su evolución. Además, puede utilizarse para otras medidas de la calidad de vida (3,18,21,22).



### **Analgesia preventiva**

Estrategia farmacológica con evidencia científica que indica la disminución del dolor posoperatorio de diversas cirugías con la administración preincisional de fármacos que disminuyen la sensibilidad general a la inflamación y dolor en el sitio operatorio, el que permite prolongar el tiempo libre de terapia analgésica de rescate con opioides, disminución de la dosis acumulada total de los opioides y una mejor recuperación del paciente (29,30).

Los ensayos clínicos realizados han introducido este concepto en todas las cirugías y con variados fármacos en forma individual o en combinaciones, siendo los más usados los AINES, opioides menores y sedantes-hipnóticos (31).

### **2.3 Definiciones de términos básicos**

**Edad:** Tiempo entre el nacimiento y la cirugía laparoscópica, se determina en años de vida cumplidos al momento de ser intervenido quirúrgicamente.



**Sexo:** Características sexuales externas.

**Dolor posoperatorio:** Percepción dolorosa del paciente durante el periodo posoperatorio de una cirugía laparoscópica abdominal valorado secuencialmente desde su salida de sala de operaciones a las 0, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas posteriores y valorado mediante la escala visual análoga del dolor (EVA).

**Efectos adversos:** Eventos no deseados provocados por un fármaco que se presentan a dosis habituales. Se tendrá especial cuidado en monitorizar la presencia de efectos simpaticomiméticos, gastrointestinales, oculares, entre otros, así como los cambios hemodinámicos descritos por la literatura y que pueden presentarse durante las primeras 24 horas postoperatorias.

**Escala visual análoga (EVA) del dolor:** Escala validada internacionalmente para efectuar estudios en los que sea necesario cuantificar la sensación de dolor que tienen los pacientes en el periodo posoperatorio. Se tiene en cuenta una puntuación de cero a diez, considerando cero como la ausencia total del dolor y diez la máxima expresión imaginable del dolor que el paciente pueda tener. Se valora ordinalmente como leve (1-3), moderado (4-6) y severo (>7)

**Tiempo libre de rescate anestesiológico o latencia del bloqueo:** Tiempo transcurrido a partir de la aplicación del anestésico local hasta su primer efecto. Es el tiempo en horas libre de dolor o sin necesidad de medicación para el dolor posoperatorio.

**Dosis subanestésicas de ketamina:** Dosis de ketamina que no buscan efectos anestésicos. Para el estudio se usará la dosis de 0.3 mg/Kg de peso en bolo endovenoso.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

#### Hipótesis general

H1: La ketamina es eficaz en la prevención del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.

H0: La ketamina no es eficaz en la prevención del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo entre el nacimiento y la cirugía laparoscópica	Cuantitativa	Años de vida cumplidos	Razón	Adulto: 18-64 Adulto mayor: ≥65	DNI
Sexo	Características sexuales secundarias	Cualitativa	Características sexuales externas	Nominal	Masculino Femenino	DNI
Diagnóstico preoperatorio	Causa por la cual se realiza una cirugía electiva programada para laparoscopia abdominal	Cualitativa	Patología motivo de cirugía laparoscópica abdominal	Nominal	Etiología	Historia clínica
Rescate analgésico	Uso de opioides para control del dolor posoperatorio	Cualitativa Cuantitativa	Fármaco opioide Dosis acumulada	Nominal Cuantitativa continua	Tipo de opioide usado Media y desviación estándar	Ficha de recolección de datos
Dolor posoperatorio	Percepción dolorosa del paciente durante el periodo posoperatorio de una cirugía laparoscópica abdominal	Cuantitativa Cualitativa	Puntuación del EVA (escala visual análoga del dolor) Intensidad de dolor posoperatorio	Discreta Ordinal	Media y desviación estándar Dolor posoperatorio leve, moderado, severo	Ficha de recolección de datos

Tiempo libre de dosis analgésica de rescate	Es el tiempo en minutos libre de dolor o sin necesidad de medicación para el dolor posoperatorio	Cuantitativa	Tiempo en minutos	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar	Ficha de recolección de datos
Seguridad farmacológica	Característica de un fármaco de poder usarse con una muy baja probabilidad de causar efectos tóxicos injustificables.	Cualitativa	Efectos adversos: Eventos no deseados provocados por un fármaco que se presentan a dosis habituales	Nominal	Eventos neurológicos simpaticomiméticos, gastrointestinales, oculares, etc.	Ficha de recolección de datos

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

Investigación de tipo cuantitativo; diseño experimental basado en la intervención del investigador. Según el alcance de la investigación, se realizó un ensayo clínico aleatorio con doble cegamiento en dos grupos de estudio (experimental y placebo). Los estudios longitudinales se clasifican según el número de mediciones realizadas de la(s) variable(s) de la investigación (seguimiento durante 24 horas). Prospectivos, en función del periodo de tiempo de recogida de datos.

### 4.2 Diseño muestra:

**Población Universo:** El universo de la investigación estará conformado por todos los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente en el Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa durante julio y diciembre del año 2021. Según el Análisis Situacional de Salud (ASIS) del 2018 (44), se realizaron 2256 intervenciones quirúrgicas, de estas 1427 fueron cirugías abdominales (63.3%).

**Población de estudio:** Estará conformado los pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica durante el año 2021.

**Muestra:** La muestra se obtuvo mediante la siguiente fórmula estadística para población finita:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2 (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

donde:

N = 1427 (número de pacientes intervenidos con cirugía abdominal laparoscópica el año 2018 en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa)

$$Z^2 = 1.962 = 3.84$$

$$p = 63.3\% = 0.63$$

$$q = 1-p = 0.37$$

$$e = \text{error} = 5\% = 0.05, e^2 = 0.0025$$

reemplazando valores tenemos:

$$n = \frac{1427 (3.84) (0.63) (0.37)}{(0.0025)(1426) + (3.84) (0.63) (0.37)} = 1277.31/(3.57+0.90) = 1277.31/4.47$$

$$n = 285.75 = 286$$

En conclusión, se estudiarán a 143 pacientes por grupo.

G1: Grupo experimental: 143 pacientes con cirugía abdominal laparoscópica que recibirán ketamina en dosis subanestésicas

G2: Grupo control: 143 pacientes con cirugía abdominal laparoscópica que recibirán placebo con solución salina.

**Muestreo:** Aleatorio, la secuencia de asignación al azar se producirá utilizando un programa generado por computadora de bloques permutados con un tamaño de bloque variable, en una relación de asignación simple 1: 1, sin estratificación por un farmacéutico de ensayos clínicos.

### **Criterios de inclusión y exclusión:**

#### **Inclusión**

Grupo experimental

Pacientes:

- masculino y femenino, ASA I y II,
- > 18 años de edad,
- sometidos a cirugía abdominal laparoscópica,
- bajo anestesia general,
- en quienes se utilizará analgesia preventiva convencional más Ketamina.
- con capacidad de consentir el estudio y disposición para participar en el seguimiento.

Grupo control

Pacientes:

- masculino y femenino, ASA I y II,
- > 18 años de edad,
- sometidos a cirugía abdominal laparoscópica,
- bajo anestesia general,

- en quienes se utilizará únicamente analgesia preventiva convencional,
- con capacidad de consentir el estudio y disposición para participar en el seguimiento.

### **Exclusión:**

Grupo experimental y control

Pacientes

- disfunción renal o hepática,
- psicosis, esquizofrenia u otro problema mental para interpretar los instrumentos del estudio, con ceguera o dependientes totales,
- estados de dolor crónico,
- uso de opioide crónico (definido como uso preoperatorio de opioides durante los seis meses anteriores),
- abuso o dependencia del alcohol y uso ilícito de drogas,
- alergia a algún medicamento relacionado al estudio.

### **Retiro anticipado de sujetos**

#### **Cuándo y cómo retirar sujetos**

En el intraoperatorio:

- Pacientes con conversión de cirugía laparoscópica a abierta.

En el posoperatorio:

- Pacientes que al terminó de la cirugía pasen a la Unidad de Cuidados Intensivos con tubo endotraqueal.

En cualquier momento del estudio:

- Pacientes que deciden revocar su consentimiento.

### **Recopilación de datos y seguimiento de sujetos retirados**

- En caso de que alguno de los pacientes enrolados en el estudio, decida retirar su consentimiento, se tratará de mantener el consentimiento para la obtención de datos hasta el momento que participó en el estudio.

### 4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Una vez confirmado el enrolamiento del paciente al estudio e iniciado el proceso de administración de los fármacos analgésicos, se procederán a realizar las visitas por parte del personal del estudio como parte del seguimiento de este.

Se realizarán las visitas a la 1, 2, 6, 12 y 24 horas del posoperatorio, respectivamente. La finalidad de estas será valorar la respuesta al tratamiento administrado en términos de eficacia y seguridad.

#### Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento utilizado para la investigación será una ficha de datos creada por el autor que permitirá organizar la información sobre las variables (Anexo 2). Será validada por juicio de expertos (Anexo 3).

Esta ficha está constituida por

- 1. Características basales:** Incluidas sexo, edad, y clasificación ASA del paciente.
- 2. Tipo de terapia:** Se especificará el código de identificación del paciente y su código de randomización.
- 3. Eficacia:** Evaluaré la presencia o ausencia con respecto al dolor posoperatorio, mediante la Escala Visual Analógica (EVA), donde su extremo izquierdo valora como 0 la ausencia de dolor y el derecho, como 10 al peor dolor: los puntajes considerados serán:  
Ausencia de dolor: Equivalente (0 puntos)  
Dolor leve: Equivalente (1 – 3 puntos)  
Dolor moderado: Equivalente (4 – 6 puntos)  
Dolor severo: Equivalente (7 – 10 puntos)

Se evaluará el dolor según EVA a la 1, 2, 6, 12, 24 horas posoperatorias.

**4. Seguridad:** Se valorarán tanto la ausencia como la presencia de todos los eventos adversos a la 1, 2, 6, 12, 24 horas posoperatorias.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se logrará la autorización de la Dirección del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa (Anexo N° 05) y del Comité de ética (Anexo N° 04) antes de la ejecución de la investigación.

Se validará el contenido y la consistencia interna del instrumento mediante juicio de 06 expertos, cuyas respuestas serán evaluadas mediante la prueba binomial, considerándose instrumento válido si  $p < 0.05$  (Anexo N° 03).

Los pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica serán abordados el día previo a la cirugía por el personal del estudio, quienes les informarán de este mediante el empleo de un folleto, previa verificación de la ficha de evaluación preanestésica y evaluación de los exámenes de laboratorio prequirúrgicos para verificar la elegibilidad de los pacientes al estudio. Los pacientes elegibles, serán invitados a formar parte del estudio. Todos recibirán información sobre las ventajas y desventajas de la investigación, así como sus objetivos y beneficios para obtener su participación voluntaria y firma del consentimiento informado antes de una cirugía.

Los pacientes que pertenecerán al grupo experimental recibirán una dosis de ketamina según su peso antes del acto quirúrgico (0.3 mg/Kg EV stat). El grupo placebo recibirá solo solución salina.

El placebo endovenoso será fabricado por una empresa externa con licencia de práctica de fabricación, específicamente para este estudio para que el placebo y la ketamina activa sean idénticos en apariencia. Las preparaciones endovenosas de ketamina y el placebo serán almacenadas en la farmacia central del hospital en colaboración con el químico farmacéutico del estudio (número de contacto 01-328-1370 anexo 1368), para luego ser proporcionadas al médico tratante para su administración. El químico farmacéutico no participará en la atención de la



paciente o la recopilación de datos. El estudio es doble ciego, ya que los pacientes ni el evaluador sabrán que medicamento están recibiendo. Una técnica de sobresellado será utilizada para mantener el ocultamiento de la asignación.

Si un paciente se negará a continuar con la investigación o no lo hiciera adecuadamente, se obtendrán los datos hasta el momento de la participación del paciente. Se realizará un análisis por intención a tratar.

En el área de observación, antes de la cirugía, unos 30 minutos, a todos los pacientes se les canalizará con solución salina al 0,9% con catéter venoso periférico n.º 18 y se administrará ketamina endovenosa a dosis de 0.3 mg/kg al grupo experimental y solución salina al grupo control. Se premedicará con ondansetrón 4 mg EV. Posteriormente, será ingresado al quirófano donde se realizará la toma no invasiva de las funciones vitales (valores basales de PAS, PAD, PAM, FC y FR) y la valoración del dolor y sensación nauseosa pre-anestésica (EVA basal).

En la cama operatoria, se colocará al paciente en decúbito dorsal, se hará la toma de funciones vitales, se le posicionará para la intubación endotraqueal, se le administrarán medicamentos anestésicos según la dosis establecida, se acomodará al paciente para el acto quirúrgico y se dará inicio a la cirugía.

Todos los pacientes recibirán el estándar de atención para la cirugía laparoscópica abdominal en el intraoperatorio y postoperatorio. El cuidado anestésico intraoperatorio se estandarizará con tramadol 100 mg SC, metamizol 2 gramos EV y 100 mg de Ketoprofeno EV.

Al término del procedimiento quirúrgico el paciente será trasladado a la unidad de recuperación postanestésica (URPA) donde se realizará la medición del dolor postoperatorio y valoración de la sensación nauseosa, en ambos casos, el paciente señalará la intensidad del síntoma mediante la Escala Visual Análoga (EVA) a la salida de quirófano (hora cero), y luego a la 1, 2, 6, 12 y 24 horas posteriores. Simultáneamente se registrará la PAS, PAD, PAM, FC y FR del monitor de control de las funciones vitales o se realizará el examen físico para obtener estos datos. Se determinará el tiempo de latencia de los fármacos

anestésicos, la terapia de rescate y presencia de reacciones adversas durante las primeras 24 horas posoperatorias en la ficha de datos recogidos.

El control del dolor posoperatorio se estandarizará para incluir 2 gramos de metamizol EV cada 8 horas durante 24 horas, la primera dosis se recibirá en el intraoperatorio. Además, recibirá tramadol subcutáneo, según sea necesario para el control del dolor irruptivo, los pacientes serán elegibles para recibir un régimen de control de dolor de opiáceos estandarizado según sea necesario, que incluye tramadol 100-150 mg por vía SC (100 mg para escalas de dolor de 4-6 y 150 mg para escalas de dolor de 7-10). El dolor se reevaluará 45 minutos después de la administración SC de tramadol.

Si el dolor está mal controlado, entonces los pacientes son elegibles para recibir 2 mg de morfina intravenosa cada 2 horas para el control del dolor de rescate en las primeras 12 después de la operación. De 12 a 24 después de la operación, se administrará morfina intravenosa previa a la evaluación realizada por un anestesiólogo para garantizar la seguridad del paciente debido al metabolismo bimodal de la morfina y la preocupación por la depresión respiratoria.

### **Análisis estadístico**

A continuación, los datos se introducirán en el programa estadístico SPSS 25, donde se realizará un análisis estadístico descriptivo mediante tablas y gráficos. Las variables categóricas se presentarán mediante porcentajes para indicar su distribución absoluta y relativa, mientras que las variables cuantitativas se presentarán mediante medidas de tendencia central. Se determinarán las medias y las desviaciones estándar de las variables cuantitativas; se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables numéricas.

Para el análisis inferencial se utilizará el chi-cuadrado, como prueba estadística, y con un nivel de significancia menor a 0.05. Cuando tratase de dos variables numéricas se usará la prueba T de Student. En caso, algún dato, tuviera una frecuencia esperada menor que cinco, se tomará la prueba de Fisher para valorar la significancia estadística con  $p < 0.05$ .

#### **4.5 Aspectos éticos**

Debido a que se usarán fármacos que pueden introducir efectos adversos, se obtendrá la autorización de un Comité de ética y el consentimiento del mismo, lo cual no solo el paciente autorizará participar del estudio, además, se tendrá el compromiso de tener cuidado con el manejo correcto de los datos, así como también, se comprometerá al uso exclusivo de la información solo para alcanzar los objetivos de la investigación (Anexo 4).

## CRONOGRAMA

Actividades	2021											
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Problematización.							X					
Búsqueda bibliográfica							X	X				
Antecedentes, Marco Teórico									X			
Problema, Justificación, Importancia,									X			
Objetivos, Hipótesis, variables									X			
Definición de la Metodología									X			
Técnicas e instrumentos de recolección de datos Proceso de recolección, Procesamiento y análisis de datos. Aspectos éticos. Variables y su operacionalización									X			
Cronograma, Presupuesto, Referencias Bibliográficas									X			
Presentación y aprobación del proyecto									X			
Autorización de un Comité de ética										X		
Validación del instrumento										X		
Recolección de datos											X	
Elaboración de la base de datos informática											X	
Elaboración de cuadros y gráficos del estudio											X	
Análisis estadístico y redacción del informe final											X	X
Presentación, revisión y aprobación de borrador												X
Sustentación y publicación de la tesis												X

## PRESUPUESTO

El investigador autofinanciará los gastos económicos del estudio.

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	500.00
Soporte especializado	2500.00
Empastado de la tesis	30.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	800.00
Refrigerio y movilidad	700.00
Total	5530.00

## REFERENCIAS

1. Enciso N.J. Anestesia en la cirugía laparoscópica abdominal. An. Fac. med. [internet]. 2013 [citado 28 de octubre de 2020]; 74(1): 63-70. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000100012&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000100012&lng=es).
2. Huamán N. Relaparotomías en cirugía abdominal en el Hospital Hipólito Unanue, Enero 1999 a Diciembre 2001. Tesis de postgrado. Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [internet] 2004 [citado 19 de setiembre de 2020]. Disponible en: [www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2004/huaman\\_an/html/index-frames.html](http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2004/huaman_an/html/index-frames.html)
3. Galloso C.GL, Lantigua G.A, Castillo L.L, Alfonso M.O, Bello D.R. Cirugía laparoscópica en la urgencia abdominal: experiencia de 9 años. Revista Médica Electrónica, 2009; 31(5); 10-20.
4. Fernández J.MC, Monestel E.Z, Madrigal J.PD, Ureña A.O, Pacheco H.Á, Morales H.Z. Comparación de las estrategias analgésicas más utilizadas en el manejo del dolor postoperatorio en el Hospital Clínica Bíblica. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica, 2015; 9(1): 66-77.
5. Montes P.A, García J, Trillo U.L. Tratamiento del dolor postoperatorio: de la Unidad de Dolor Agudo al Programa de Gestión del Dolor Postoperatorio. Revista de la Sociedad Española del dolor, 2007; 14(5), 335-337.
6. Monsiváis M.GM, Guzmán G.I, Arreola L.V. Fundamentos para el manejo del dolor posoperatorio: Gestión de enfermería. Editorial El Manual Moderno. 2015
7. Gallardo J. El dolor postoperatorio: pasado, presente y futuro. Rev Chil Anest, 2010; 39: 69-75.
8. Bujedo B.M, Bizueta I.T, Santos S.G, Garde R.A. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. Rev.Esp. Anesthesiol. Reanim, 2007; 54(1): 29-40.
9. Muñoz, J. M. Manual de dolor agudo postoperatorio. Madrid: Ergon. 2010.

10. Hernández S.ML. Manejo del dolor postoperatorio: Experiencia terapéutica en Unidad de Terapia Quirúrgica Central del Hospital General de México. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 2008; 31(1): 246-51.
11. Galindo P.M, Diaz S.NA, Rodriguez C.P, Manso M.FJ, Castro U.A. Premedication with intraoperative clonidine and low-dose ketamine in outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008 55(7): 414–417.
12. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1): 12-17
13. Xu B, Wang Y, Zeng C, Wei J, Li J, Wu Z, He H, Lei G, Xie D, Ding X. Analgesic efficacy and safety of ketamine after total knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised placebo-controlled studies. *BMJ Open*, 2019; 9 (9): 1-11
14. Martínez S.Y, Capote G.G, Ortiz S.Y, Rosabal S.MR, León P.KD. Analgesia preventiva con microdosis de ketamina en pacientes operados con anestesia general. [en internet] *Rev Chi Anest* 2020; 49: 691-698 [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://revistachilenadeanestesia.cl/P11/revchilanestv49n05-12.pdf>
15. Martínez B. LE. Microdosis de ketamina y analgesia en artroscopía de rodilla. [internet] Tesis para especialista en anestesiología, Unidad de Postgrado de la Universidad Veracruzana, México, 2017 [citado 29 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/49226/MartinezBa%C3%B1ue losL.pdf?sequence=1>
16. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51): 9147
17. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and metaanalysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014; 58(19): 1199-1213
18. León R.JB. Eficacia de la ketamina en dosis subanestésicas preoperatorias para el control del dolor post quirúrgico en cirugía laparoscópica abdominal Hospital Regional II del IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo 2010-2012. Tesis para obtener grado de anestesiología

- y terapia del dolor, Facultad de Medicina, Universidad de Guayaquil, 2013
19. Díaz C.SM, Montoya V.JA. Ketamina durante la cirugía laparoscópica de vesícula; antes o después del estímulo doloroso? Tesis para optar título de anesthesiólogo cardiovascular, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá-Colombia, 2013
  20. Redondo G.ZA. Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2013; 12(3): 210-221
  21. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer PA, Rachlin J, Kunze L, Cronin M, et al. La infusión intravenosa de ketamina por vía intravenosa y postoperatoria a dosis muy bajas no aumenta el alivio del dolor después de una cirugía mayor de columna en pacientes con ingesta preoperatoria de analgésicos narcóticos. *Pain Med*. 2011; 12(1): 1276-1283.
  22. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011; 58(10): 911-923
  23. Carstensen M, Møller AM. Adición de ketamina a la morfina para la analgesia intravenosa controlada por el paciente para el dolor postoperatorio agudo: una revisión cualitativa de ensayos aleatorios. *Fr. J Anaesth*. 2010; 104: 401–406
  24. Quiroz M. EA. Eficacia de la preinducción con ketamina a dosis subanestésicas en la analgesia postoperatoria de cirugía de columna. [en internet] Tesis para optar título de magíster en Medicina. Repositorio institucional de la Universidad Nacional de Trujillo. 2019 [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/15137>
  25. Chiguala M. MH. Eficacia analgésica de ketamina endovenosa previa a anestesia general en pacientes histerectomizadas. [en internet] Tesis para grado de Doctor en Ciencias de la Salud, Repositorio Institucional Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque-Perú, 2019. [citado 30 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/4343>
  26. Ramos H. AM. Ketamina S(+) y midazolam como dosis de rescate en dolor agudo postquirúrgico de pacientes adultos. Tesis para optar título de



- Anestesia, analgesia y reanimación. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, 2009
27. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016; 32(2): 160–167.
  28. García H.JF. Análisis de la eficacia clínica de la ketamina en el dolor agudo postoperatorio. Tesis doctoral en Medicina clínica y salud pública, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España, 2019
  29. Ullan A.M, Perelló M, Jerez C, Gómez E, Planas M.J, Serrallonga N. Validación de la versión española de la escala de evaluación del dolor postoperatorio Parent's Postoperative Pain Managment. *Anales de Pediatría;* 2016; 84(2):106-113.
  30. Vidal M.A, Torres L.M, De Andrés J.A, Moreno A.M. Estudio Observacional sobre el dolor postoperatorio leve o moderado desde el punto de vista del anestesiólogo en España: PATHOS. *Revista de la Sociedad Española del Dolor,* 2007: 14(8): 550-567.
  31. Esteve P.N, Rosario U.ED, Giménez J.I, Montero S.F, Baena N.M, Ferrer A. Analgesia postoperatoria en cirugía mayor: ¿es hora de cambiar nuestros protocolos?. *Revista de la Sociedad Española del Dolor,* 2009; 16(4): 239-245.
  32. Fernández D.L, Gordo F, López S, Méndez H, Real J. Manejo de la analgesia postoperatoria en las primeras 24 horas en un Hospital de segundo nivel: Estudio observacional. *Revista de la Sociedad Española del Dolor,* 2006; 13(1): 18-23.
  33. Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, et al. La ketamina disminuye las puntuaciones de dolor postoperatorio en pacientes que toman opiáceos para el dolor crónico: resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. *Pain Med.* 2013; 14 : 925–34
  34. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, et al. Los efectos analgésicos tempranos y tardíos de la ketamina después de la artroplastia total de cadera: un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego. *Anesth Analg.* 2009; 109(1): 1963-1971.

35. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. anestésicos intravenosos. En: Miller RE, editor. La anestesia de Miller. 7ma ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2010. pp. 724–726
36. Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, et al. La ketamina disminuye las puntuaciones de dolor postoperatorio en pacientes que toman opiáceos para el dolor crónico: resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. *Pain Med.* 2013; 14: 925–934.
37. Persson J. ¿Por qué ketamina? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23: 455–460.
38. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005 Jan; 102(1): 211-220.
39. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014 Sep-Dec; 8(3): 283-90.
40. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Sep; 55(9): 1059-1077
41. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology.* 2010; 113: 639-646.
42. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain.* 2005;113(1–2):61–70.
43. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (11): 12-23

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

TITULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
Ketamina en la prevención del dolor posoperatorio en cirugía laparoscópica abdominal, Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, 2021	GENERAL ¿Es eficaz el uso de ketamina para prevenir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021?	GENERAL Evaluar la eficacia del uso de ketamina para prevenir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021	<b>Hipótesis general</b> H0: La ketamina no es eficaz en la prevención del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.  H1: La ketamina es eficaz en la prevención del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.	Tipo de estudio: Cuantitativo  Diseño: experimental: ensayo clínico aleatorio doble ciego, longitudinal y prospectivo.	Población/muestra : 286 casos distribuidos como: Grupo Control: recibirán ketamina Grupo placebo: recibirán solución salina  Técnica: Observación directa y entrevista  Análisis estadístico: Descriptivo y significancia estadística con $p < 0.05$  El análisis inferencial será con la prueba del chi cuadrado y un nivel de significancia estadística será con $p < 0.05$ . Si se tratará de dos variables numéricas se usará la prueba T de students. En caso, algún dato, tuviera una frecuencia esperada menor	Instrumento: Ficha de recolección de datos elaborado por el autor.  Validación: De contenido, constructo y consistencia interna del instrumento con juicio de expertos valorado por prueba binomial  La confiabilidad del instrumento se valorará con la prueba alfa de Cronbach

		<p>ESPECÍFICO</p> <p>Valorar el dolor posoperatorio en reposo y durante la deambulación, mediante escala visual análoga a las 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.</p> <p>Determinar el tiempo en minutos hasta el primer rescate con opioides en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.</p> <p>Determinar el consumo acumulado de opioides a las 24 horas en pacientes</p>	<p><b>HIPOTESIS SECUNDARIAS</b></p> <p><b>Primera hipótesis secundaria</b>  <b>H0:</b> No existe relación del dolor posoperatorio en reposo y durante la deambulación, mediante escala visual análoga a las 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal  <b>H1:</b> Existe relación del dolor posoperatorio en reposo y durante la deambulación, mediante escala visual análoga a las 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal</p> <p><b>Segunda hipótesis secundaria</b>  <b>H0:</b> No existe relación del tiempo en minutos hasta el primer rescate con opioides en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal  <b>H1:</b> Existe relación del tiempo en minutos hasta el primer rescate con opioides en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal</p> <p><b>Tercera hipótesis secundaria</b>  <b>H0:</b> No existe relación en el consumo</p>		<p>que cinco, se tomará la prueba de Fisher para valorar la significancia estadística con <math>p &lt; 0.05</math>.</p>	
--	--	---	---	--	---	--

		<p>sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.</p>	<p>acumulado de opioides a las 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal  <b>H1:</b> Existe relación en el consumo acumulado de opioides a las 24 horas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal</p>			
		<p>Comparar la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con Ketamina versus placebo sometidos a cirugía laparoscópica abdominal en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2021.</p>	<p><b>Cuarta hipótesis secundaria</b>  <b>H0:</b> No existe relación en la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con Ketamina versus placebo sometidos a cirugía laparoscópica abdominal  <b>H1:</b> Existe relación en la ocurrencia de eventos adversos en pacientes con Ketamina versus placebo sometidos a cirugía laparoscópica abdominal</p>			

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº DE FICHA: \_\_\_\_\_

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE : \_\_\_\_\_  
CÓDIGO DE RANDOMIZACIÓN : \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años Sexo: 1. Masculino ( ) 2. Femenino ( ) ASA: \_\_\_\_\_

Diagnóstico pre-operatorio: \_\_\_\_\_

Cirugía realizada: \_\_\_\_\_

Tiempo libre sin terapia de rescate para el dolor postoperatorio: \_\_\_\_\_ horas

#### Necesidad de AINES como terapia de rescate

1. ( ) Sí 2. ( ) No

#### Necesidad de OPIODES como terapia de rescate

1. ( ) Sí 2. ( ) No

#### Necesidad de metoclopramida

1. ( ) Sí 2. ( ) No

Monitorización hemodinámica:

Función vital	Basal	1 hora	2 horas	6 horas	12 horas	24 horas
Presión sistólica						
Presión diastólica						
Presión arterial media						
Frecuencia respiratoria						
Frecuencia cardíaca						

Dosis total de terapia de rescate: \_\_\_\_\_ mg

Para ser llenado por el paciente:

Si usted presenta dolor, por favor, mídalos de acuerdo a LA SIGUIENTE ESCALA:

1. Antes de la cirugía:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

2. Una hora posoperatorio:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

3. Dos horas posoperatorioas:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

4. Seis horas posoperatorias:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

5. Doce horas posoperatorias:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

6. Veinticuatro horas posoperatorias:

Cero	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Ocho	Nueve	Diez
------	-----	-----	------	--------	-------	------	-------	------	-------	------

Ausencia  
total de  
dolor

Máxima  
intensidad  
del dolor

Resumen:

Dolor	Posoperatorio					
	Basal	1 hora	2 horas	6 horas	12 horas	24 horas
EVA						

**Reacciones adversas:** 1. Si ( ) 2. No ( )

( ) Alucinaciones, disforia o síntomas simpaticomiméticos

( ) Convulsiones

( ) Depresión respiratoria

( ) Visión doble

( ) Náuseas

( ) Nistagmo

( ) Vómitos

( ) Otro: \_\_\_\_\_

### 3. Validación del instrumento: apreciación de juicio de expertos

**INVESTIGACIÓN: KETAMINA EN LA PREVENCIÓN DEL DOLOR POSOPERATORIO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA ABDOMINAL, HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA, 2021**

JUEZ EXPERTO: .....

A continuación, le presentaremos una lista de cotejo, con los criterios para el análisis de los instrumentos y recolección de datos que se adjunta.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. La formulación del problema es adecuada.			
2. Los instrumentos facilitarán el logro de los objetivos de la investigación.			
3. Los instrumentos están relacionados con la variable de estudio.			
4. El número de ítems del instrumento es adecuado.			
5. La redacción de ítems del instrumento es correcta.			
6. El diseño del instrumento facilitará el análisis y el procesamiento de datos.			
7. Eliminaría algunos ítems en el instrumento.			
8. Agregaría algún ítem en el instrumento.			
9. El diseño del instrumento será accesible a la población.			
10. La redacción es clara y sencilla y precisa.			

Fecha: .....

Firma del experto: \_\_\_\_\_

**Prueba binomial:** Los valores considerados por los jueces respecto a los criterios para el análisis del instrumento de recolección son:

0: si la respuesta al criterio es negativa.

1: si la respuesta al criterio es positiva.

Para el cálculo de p se tiene:

$$p = \frac{p}{10} = \frac{\quad}{10} =$$

Si  $p < 0.05$ , el grado de concordancia es significativa, los jueces están de acuerdo.



#### 4. Consentimiento informado

A través del presente documento expreso mi voluntad de participar en la investigación titulada: **KETAMINA EN DOSIS SUBANESTÉSICAS PREOPERATORIAS PARA CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA ABDOMINAL, HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA, 2021.**

Habiendo sido informado de la finalidad del instrumento, así como de los objetivos y beneficios de la investigación, y teniendo plena confianza en que la información contenida en el instrumento será utilizada única y exclusivamente para los fines de la investigación en cuestión, también confío en que la investigación hará un uso adecuado de dicha información, asegurándome la máxima confidencialidad.

Se me explicó que se realizará un sorteo y podría formar parte de uno de los grupos de estudio, uno que recibirá ketamina y otro que no lo recibirá. Entiendo que a la medicación anestésica habitual con el medicamento KETAMINA en dosis subanestésicas administrado antes de la operación podría lograr el control del dolor postoperatorio y/o disminuir el uso de analgésicos de rescate. También comprendo que se me controlará mis funciones vitales y que señalaré en una escala la intensidad del dolor postoperatorio al salir de sala de operaciones y a las 1, 2, 6 , 12 y 24 horas.

Se me explicó que puede salir del estudio cuando lo desee, sin que ello signifique, perjuicio para la investigación y que no existirá ningún cobro o pérdida de beneficios obtenidos por la administración del medicamento.

Tras recibir su consentimiento informado, el investigador del proyecto en el que usted ha expresado su interés se compromete a mantener el máximo nivel de confidencialidad de su información y a asegurarle que los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y no le perjudicarán en modo alguno.

Atentamente

.....

Investigador

N° DNI:

.....

Nombre y Firma paciente:

N° DNI: