

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNAN-LEÓN



Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello

Ketamina vs. Diazepán en preanestesia para potencializar la analgesia postquirúrgica en pacientes atendidos en el H.E.O.D.R.A. Enero-Diciembre 2009.

Tesis para optar a título de Anestesiología

Autor: Claudia Vanessa Corea García

Residente III año de anestesiología

Tutor: Dr. José Camacho Ortiz

Médico de base del servicio de anestesiología

Asesor: Dr. Edgar Delgado Téllez

Especialista en medicina interna y toxicología clínica

Salud ocupacional – máster en salud pública.

DEDICATORIA

A DIOS Y A MIS PADRES

AGRADECIMIENTO

A MIS MAESTROS:

- DR. JOSE CAMACHO ORTIZ
- DR. JUAN SALINAS
- DRA. YAMILETH RUIZ
- DRA. JEANETH REYES JUAREZ
- DRA. IRMA ARAUZ
- DRA. FATIMA SOMARRIBA
- DRA. RAQUEL HERRERA
- DRA. KAREN ALVAREZ

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
Introducción.....	1
Justificación.....	4
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7
Material y método.....	37
Resultados.....	43
Discusión de los resultados.....	44
Conclusiones.....	45
Recomendaciones.....	46
Bibliografía.....	47
Anexos.....	50

INTRODUCCIÓN

El inicio de las cirugías fue bastante infructuoso debido al poco o ningún manejo del dolor, logrando al disminuido avance de las técnicas quirúrgicas, no es hasta que posterior a 1846 la Anestesiología logra forjarse como una especialidad de la medicina y encuentran una simbiosis perfecta entre la Anestesiología y la Cirugía. Con los descubrimientos de William T.G. Morton se logra el desarrollo de la Anestesiología moderna. ¹

Desde principios de la historia el ser humano buscó medios para atenuar el filo hiriente y a veces mortal del dolor. Los primeros intentos para amortiguar el dolor humano se iniciaron con el empleo de la adormidera. Hipócrates y Galeno utilizaron una esponja impregnada en opio, beleño y mandrágora conocida como Esponja Soporífera. ¹

El manejo del dolor es y continuará siendo una parte significativa en la que el anestesiólogo se encuentra envuelto tanto preoperatorio, intraoperatoria y el postoperatorio inmediato. Aunque el control del dolor es esencial para la atención óptima de los pacientes quirúrgicos y a pesar de los progresos en el conocimiento de la fisiopatología, la farmacología de los analgésicos y el desarrollo de técnicas más eficaces para el control del dolor postoperatorio, muchos pacientes siguen experimentando grandes molestias. Esto origina el padecimiento innecesario lo que supone un grave problema asistencial. ²

El dolor postoperatorio es un disparador de estrés, el cual activa el sistema nervioso autónomo y causa efectos adversos a múltiples órganos y sistemas, los cuales se traducen en una mayor morbimortalidad. ²

Por tanto podemos asegurar que el tratamiento correcto y oportuno del dolor postoperatorio permite el confort del paciente, facilita su temprana

recuperación y disminuye complicaciones principalmente cardiovasculares y respiratorias disminuyéndose de esta forma la estancia intrahospitalaria. 3

Recientes evidencias han demostrado la ventaja de administrar anestésicos potentes previos a la intervención quirúrgica bajo el concepto de “Analgesia Preventiva”, concepto introducido en la práctica clínica desde 1913, con el objetivo de prevenir el dolor después de la cirugía por pretratamiento con fármacos como AINES, opioides, infiltración de anestésicos locales etc. 3

Este concepto está bien fundamentado en ensayos clínicos y actualmente tiene gran atención por parte de especialistas en dolor, ya que ha demostrado las ventajas en la prevención e inhibición del dolor postoperatorio y con ello también la disminución de complicaciones en el trans y postquirúrgico de los pacientes sometidos a cirugías. 3

En la actualidad son muchos los fármacos y técnicas anestésicas empleadas para prevenir el dolor. 3

Actualmente está bien estudiado que el uso de medicamentos en la premedicación de pacientes logra prepararlos para la anestesia proporcionándoles un estado dócil para la inducción y embotando la actividad del sistema nervioso, y de esta manera contribuir al estado anestesia reduciendo además el uso de los inductores, y de este modo mejorando la analgesia postquirúrgica. 3

La analgesia preventiva es considerada una técnica eficaz en el manejo del dolor postoperatorio lo cual ha sido demostrado en diversos estudios a nivel mundial. 4

En Nicaragua hay pocos estudios a cerca de este tema, ya que el manejo del dolor postoperatorio ha sido enfocado a técnicas tradicionales desde el momento en que el paciente siente dolor. 5

Se pudieron encontrar estudios como el realizados en el 2003 por Dra. Yamileth Ruiz en donde hizo comparaciones con fármacos preanestésicos, en esa ocasión con dextrometorfano y diazepam para ver su efecto en la analgesia postoperatoria, concluyendo que hubo analgesia postquirúrgica en las primeras ocho horas en los pacientes premedicados con dextrometorfano. De igual manera se realizó otro estudio con dosis subanestésicas de ketamina en preinducción en el 2009 en el HEODRA, en donde se comprobó la analgesia postquirúrgica. 5

JUSTIFICACIÓN

El uso de ketamina en pacientes sometidos a cirugía puede disminuir el uso de analgésicos postoperatorios después de ser premedicados con diazepam o ketamina. Partiendo del hecho que la ketamina produce un bloqueo de las vías nociceptivas antes que se realice la incisión quirúrgica, suponemos que habrá una disminución del uso de analgésicos en el postquirúrgico.

HIPÓTESIS

La ketamina a dosis de 0.5mg/kg/IV administrada antes de la inducción anestésica puede producir analgesia preventiva debido a su efecto antagonista sobre los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) comparada con el uso de diazepam por vía oral.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Valorar la analgesia de la ketamina versus diazepam administrados antes de la inducción anestésica, en pacientes sometidos a cirugías mayores, ASA I y II, en las primeras 24 horas postoperatorias, en pacientes operados en el HEODRA, en el período comprendido de enero a diciembre del 2009.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar la repercusión hemodinámica al administrar ketamina a dosis de 0.5mg/kg/IV antes de la inducción anestésica y diazepam vía oral 10mg hora sueño y 10mg una hora antes de la cirugía.
2. Estimar la intensidad del dolor postquirúrgico mediante la escala visual análoga.
3. Calcular el riesgo de dolor postoperatorio con el uso de la ketamina versus diazepam, en función del tiempo y la intensidad del dolor.

MARCO TEÓRICO

La Asociación Internacional para el estudio del dolor ha definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a lesión tisular real o potencial, o descrita en los términos de esa lesión”.⁶

El dolor postoperatorio es un dolor de carácter agudo que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptivas resultante de la agresión quirúrgica. Sin embargo, hay que considerar otras posibles fuentes de dolor, como la distensión vesical o intestinal, los espasmos musculares, lesiones nerviosas secundarias a tracciones indebidas durante el acto operatorio o patologías médicas diversas, ya que todas ellas pueden afectar al paciente y dificultar el tratamiento adecuado del dolor.⁶

Este dolor se genera tanto por mecanismos directos (sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica) como indirectos (liberación de sustancias algógenas capaces de activar y/o sensibilizar los receptores encargados de procesar la sensación nociceptiva).⁶

El nivel donde tienen lugar estos mecanismos permite distinguir tres tipos de dolor:

- a) Dolor superficial o cutáneo.
- b) Dolor somático profundo.
- c) Dolor visceral.

A partir de estos niveles se origina lesión tisular local con liberación de sustancias algogénicas (prostaglandinas, histamina, serotonina, bradiquinina y sustancia P) y la generación de estímulos nocivos que son traducidos por nociceptores en impulsos nerviosos y transmitidos al sistema nervioso central

(SNC) por fibras nerviosas A-delta y C. La transmisión posterior está determinada por influencias moduladoras complejas en la médula espinal. 2.

Algunos impulsos nociceptivos pasan al asta anterior y al asta anterolateral para desencadenar respuestas reflejas segmentarias. Otros son transmitidos a los centros superiores a través de los tractos espinotalámicos y espinoreticulares, donde producen respuestas suprasegmentarias y corticales. Estas respuestas definen la reacción del organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas postquirúrgicos ligados a la presencia de dolor. 2.

Efectos adversos del dolor postoperatorio.

Alteraciones respiratorias.

La cirugía que afecta a la región abdominal alta o al tórax produce una serie de alteraciones respiratorias como reducción de la capacidad vital, del volumen corriente, del volumen residual, de la capacidad residual funcional y del volumen espiratorio máximo en un segundo. Las incisiones quirúrgicas dolorosas localizadas en la región superior del abdomen producen un aumento reflejo del tono de los músculos abdominales durante la espiración y una disminución de la función diafragmática. 7.

La consecuencia es una reducción de la distensibilidad pulmonar, del soporte muscular, incapacidad para respirar profundamente o toser con fuerza y, en algunos casos, hipoxemia, hipercapnia, retención de secreciones, atelectasias y neumonía. El aumento del tono muscular contribuye al aumento del consumo de oxígeno y de la producción de ácido láctico. El intestino distendido asociado a íleo postoperatorio o fajas o vendajes ajustados pueden dificultar aún más la ventilación, y el miedo a producir o agravar el dolor hace que los pacientes eviten respirar profundamente o toser. 7.

La incidencia oscila entre el 20 y el 60% según los métodos diagnósticos utilizados. La importancia de las mismas es tal que contribuyen en un 25% a la mortalidad postoperatoria. 7.

Alteraciones Cardiovasculares.

Son el resultado de la secreción catecolaminérgica secundaria a la hiperactividad simpática ocasionada por el dolor. Consisten en un aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico, de la presión arterial media, del índice cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno.

Todas estas alteraciones pueden adquirir considerable importancia en pacientes afectos de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, en los cuales la presencia de dolor puede precipitar una descompensación aguda de su estado, aumentando el riesgo de isquemia o infarto de miocardio. Por otro lado, los trastornos vasculares secundarios al vasoespasmo y la inmovilidad adoptada por el paciente por el miedo a aumentar el dolor, son factores que contribuyen a empeorar la circulación periférica y favorecer la aparición de trombosis venosa profunda, con el consiguiente riesgo de tromboembolismo, especialmente en presencia de arteriosclerosis y/o insuficiencia venosa. 2,7

Alteraciones digestivas y urinarias.

Los reflejos segmentarios a consecuencias de la estimulación nociceptiva, así como la inmovilidad del paciente en el postoperatorio inmediato, conducen a la aparición de una serie de complicaciones, entre las que se encuentran la distensión abdominal, náuseas, vómitos e íleo paralítico. El dolor puede generar hipomotilidad de la uretra y de la vejiga, con la consiguiente dificultad de la

micción. Estos efectos pueden ser muy desagradables para los pacientes y especialmente en el caso del íleo, pueden prolongar la estancia hospitalaria. 2.

Alteraciones neuroendocrinas y metabólicas.

Las respuestas reflejas suprasegmentarias al dolor producen un aumento del tono simpático, estimulación hipotalámica, aumento de la secreción de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) y hormonas catabólicas (cortisol, ACTH, ADH, GH, glucagón, aldosterona, renina, angiotensina II) y disminución de la secreción de insulina, testosterona y tiroxina durante el postoperatorio. Todas estas alteraciones neurohormonales dan como resultado la aparición de hiperglucemia, glucosuria, retención de sodio y agua. Oliguria, lipólisis con liberación de ácidos grasos, aumento de cuerpos cetónicos y ácido láctico. El metabolismo y el consumo de oxígeno aumentan y los sustratos metabólicos son movilizados a partir de los depósitos de almacenamiento. Si el proceso continúa se produce un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo. 2,7.

Alteraciones hematopoyéticas.

La estimulación hipotalámica produce un aumento de la agregación plaquetaria y de la coagulación sanguínea, favoreciendo la incidencia de flebotrombosis. Se incrementa la concentración plasmática de fibrinógeno, como consecuencia del aumento de la síntesis proteica en el hígado y disminuye la fibrinólisis. 2,7.

Alteraciones psicológicas.

No es sorprendente que el dolor postoperatorio sea la mayor fuente de miedo y ansiedad de los pacientes hospitalizados. Cuando se prolonga, puede generar cólera, rencor y una relación hostil hacia el personal médico y de enfermería, quienes son percibidos como los que niegan el alivio del dolor. El insomnio se puede unir a este proceso, deteriorando aún más la recuperación. Estas situaciones pueden desencadenar situaciones de agresividad y/o de agitación en ciertos pacientes, preferentemente los más jóvenes, y de postración o desorientación temporoespacial, lo cual puede dificultar su recuperación y prolongar la estancia hospitalaria. En algunos casos, el hecho de comunicar que el dolor ha aumentado revela el intento de los pacientes para conseguir alivio farmacológico para esos problemas. 2,7.

Factores que modifican el dolor postoperatorio.

Existe una serie de factores que pueden influir en la intensidad, calidad y duración del dolor postoperatorio. Los más importantes son:

1. La localización, la naturaleza y la duración de la cirugía.
2. El tipo y magnitud de la incisión y otros traumatismos quirúrgicos.
3. El contexto fisiológico y psicológico del paciente.
4. La preparación preoperatorio psicológica, fisiológica y farmacológica del paciente.
5. La presencia de complicaciones relacionadas con la cirugía.
6. El tratamiento anestésico antes, durante y después de la cirugía.
7. La calidad de la atención postoperatoria.
8. El tratamiento preoperatorio para suprimir los estímulos dolorosos antes de la cirugía (analgesia preventiva). 8.

Teniendo en cuenta la forma en que afecta cada uno de esos factores a cada paciente concreto, la posibilidad de lograr una atención óptima es más probable.

Sistemas neuroquímicos que participan en la transmisión y modulación del dolor: bases fisiológicas para el tratamiento farmacológico del dolor.

La anatomía y la fisiología del dolor son complejas, sin embargo, aunque sea de manera simplificada, diremos que el sistema del dolor se puede dividir en:

1. *Receptores especializados*, llamados nociceptores, situados en la periferia del sistema nervioso que detectan y filtran la intensidad y el tipo de estímulo nociceptivo.
2. *Fibras aferentes primarias* (A-delta y C), que transmiten el impulso nociceptivo hacia el asta posterior de la médula.
3. *Tractos nociceptivos ascendentes*, que conducen el estímulo nociceptivo a centros superiores del SNC.
4. *Centros superiores*, los cuales están involucrados en la discriminación del dolor, en los componentes afectivos del dolor, en su memoria y en el control motor relacionado con el estímulo doloroso.
5. Un medio para procesar y modificar la información y los impulsos aferentes, llamados *modulación del dolor*, que incluye a los *sistemas descendentes*. 2.

Los cuatro procesos fisiológicos principales implicados son:

1. Transducción (nociceptores).
2. Transmisión (fibras aferentes primarias, asta posterior y vías ascendentes).
3. Interpretación (procesamiento cortical y procesamiento límbico).
4. Modulación (control descendente y mediadores neurohumorales). 5, 6, 7.

La comunicación de la información nociceptiva desde la periferia hasta el cerebro se produce mediante la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) que se unen a receptores específicos e inducen cambios en la permeabilidad iónica de la membrana postsináptica. Dichos cambios (despolarización, hiperpolarización) determinan el nivel de actividad neuronal y como consecuencia, su capacidad de transmitir información a otras neuronas. 2.

En la actualidad se conoce que en la transmisión y modulación del dolor participan múltiples neurotransmisores y receptores. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas implicados, el número preciso de neurotransmisores, su interrelación y el vínculo específico con un determinado tipo de dolor, se desconocen en parte. 2.

El estudio y esclarecimiento de los mecanismos neuroquímicos de la nocicepción y antinocicepción endógena constituyen la base para el avance de la terapéutica farmacológica del dolor. La investigación de los mecanismos fisiológicos que participan en la transmisión modulación de los impulsos nociceptivos tiene especial importancia como base para el desarrollo y el uso racional de nuevos analgésicos, evitando la utilización empírica de fármacos y modalidades terapéuticas. 7,8.

La transmisión y/o modulación nociceptiva se procesa básicamente a tres niveles anatómicos: periféricos, espinal y supraespinal. 7,8.

A nivel periférico, la respuesta local a la reacción inflamatoria ha sido estudiada extensamente. La lesión tisular induce extravasación de plasma y cambios en el medio que rodea las terminaciones nerviosas (nociceptores). Como consecuencia se produce edema, enrojecimiento e hiperalgesia, esta última en relación al aumento de excitabilidad de los nociceptores polimodales C y A-delta. En el tejido lesionado se liberan sustancias algógenas a partir del mismo tejido, de

las células inmunes y de las terminaciones nerviosas que se activan por reflejos axónicos locales. 7,8.

Las sustancias liberadas pueden producir la activación directa de las terminaciones sensoriales (e inducir dolor) o bien una “facilitación” de la activación de dichas fibras, produciendo un aumento en la magnitud de la respuesta evocada por un determinado estímulo o “hiperalgesia”. 5, 6, 7.

Entre estas sustancias se encuentran iones (hidrogeniones y potasio); neurotransmisores (serotonina, noradrenalina); mediadores químicos: eicosanoides (prostaglandinas E₂, prostaciclina, leucotrieno B₄), purinas, indolaminas, interleucinas, factor de necrosis tumoral; aminoácidos (el aminoácido estimulante de la nocicepción más importantes es el glutamato); péptidos: sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), bradicinina, péptidos opioides endógenos (POE); y factor de crecimiento nervioso.

Los mediadores de la inflamación tiene por tanto gran importancia para explicar la presencia de dolor durante la lesión periférica. 5, 6, 7, 8.

Según este planteamiento, podríamos producir analgesia periférica, por inhibición de los mecanismos excitatorios, es decir: impedir la síntesis/liberación de mediadores (fármacos antiinflamatorios no esteroideos AINES, capsaicina, inhibidores de la enzima óxido nítrico sintetasa); antagonizar su efecto sobre la terminación sensorial (antagonistas de receptores, bradicina, serotonina) impedir la excitación de los nociceptores (anestésicos locales) o bien antagonizar la acción de los neuropéptidos sobre las células efectoras (antagonistas SP, CGRP). Sin embargo, debido a la cantidad de mediadores implicados y a la complejidad de los mecanismos de transmisión nociceptiva a este nivel, sólo se ha utilizado con más o menos éxito, la aplicación local de anestésicos locales, AINEs, capsaicina y esteroides. 2.

En la médula espinal la transmisión nociceptiva a través de la primera sinapsis se produce por la liberación de aminoácidos excitatorios (AAE) y/o péptidos. Estas sustancias coexisten en las terminaciones sensoriales, se liberan simultáneamente y probablemente actúan de forma sinérgica. Una vez liberadas, se unen a receptores específicos (post-sinápticos), activan la neurona de segundo orden y de esta forma se transmite la información nociceptiva. Las sustancias bioquímicas que modulan por tanto, la nocicepción a nivel del asta posterior, incluyen tanto agentes excitatorios como inhibitorios, liberados por las terminaciones centrales de las aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y proyecciones axonales descendentes de sitios supraespinales. También aquí es muy elevado el número de sustancias propuestas como neurotransmisores. Entre los péptidos tienen relevancia la SP, el CGRP, somatostatina, colecistoquinina (CCK), neuropéptido Y (NPY), bombesina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y galanina. 2, 6, 7, 8.

Por otra parte, en la actualidad se acepta que en la médula espinal, los AAE glutamato y aspartato son los principales transmisores excitatorios. El glutamato, en particular, es el principal responsable de la transmisión sináptica rápida, siendo liberado a partir de la despolarización de las terminales de las aferencias primarias en el asta dorsal; se une a receptores postsinápticos para despolarizar las neuronas de segundo orden y así transmitir la señal nociceptiva al SNC. Sus concentraciones en la hendidura sináptica están estrechamente controladas por transportadores que rápidamente lo movilizan desde la sinapsis. El glutamato es un aminoácido relacionado con distintas funciones fisiológicas: la memoria, el aprendizaje y mecanismos fisiopatológicos como la epilepsia. Los efectos del glutamato en la neurotransmisión se complican por la variedad de receptores a los que se une. Mucho se sabe acerca de los mismos, incluyendo su estructura molecular, anatomía, fisiología y función en varias áreas del cerebro. 9.

Los receptores del glutamato, como todos los receptores, son proteínas que unidas a un agonista inician una respuesta celular. Con el desarrollo de técnicas

de biología molecular, tenemos la capacidad de describir un amplio número de subtipos de receptores de glutamato, basados en alteraciones mínimas en la secuencia de aminoácidos o en la composición de subunidades de estas proteínas. Todos los receptores en general, pueden ser clasificados dentro de dos categorías funcionales, ionotrópicos y metabotrópicos. 9.

La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos, es decir, receptores que forman un canal en la membrana de la célula, y cuando un agonista se une a ellos, sufren un cambio conformacional permitiendo el paso de iones a través de la membrana celular, con los consiguientes cambios en el potencial de membrana (despolarización o hiperpolarización). Los más importantes receptores ionotrópicos de glutamato son: el N-methyl-D-aspartato (NMDA), μ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) y Kaínicos. En menor medida, por receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), acoplados a la proteína G como segundo mensajero y responsables de procesos metabólicos. 10.

Los receptores no-NMDA (AMPA, y kainato) median la activación a corto plazo de las neuronas de segundo orden; actúan por tanto rápidamente y desde el punto de vista electrofisiológico dan respuestas en pico (“Spike”). 10.

Los receptores NMDA son canales del calcio voltaje-dependientes y como tales solo conducen iones cuando la célula está parcial o totalmente despolarizada. En condiciones de reposo, este receptor está ocupado por iones de magnesio que se movilizan y salen cuando se despolariza la célula, lo que favorece la acción del glutamato sobre el receptor. Como consecuencia, entran iones de calcio dentro de la célula que provocan cambios prolongados en la misma; entre ellos, alteraciones enzimáticas, inducción de ciertos genes (“c-fos”) y la síntesis de proteínas específicas “fos”, consideradas como terceros mensajeros. 10.

La activación de este tipo de receptores provoca respuestas lentas (en “plateau”) y en la actualidad se cree que mediarían el fenómeno de facilitación (“wind- up”, sensibilización central), en el cual la estimulación repetida induce un aumento progresivo de la descarga neuronal hasta llegar a la activación espontánea de las neuronas. Esta es una de las hipótesis para explicar ciertos tipos de dolor crónico, que aparecen en ausencia de patología periférica. 9.

Los péptidos (SP, CGRP, somatostatina, CCK, NPY, bombesina, VIP y galanina) implicados en la transmisión nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula espinal, actuarían como moduladores de los AAE a nivel de la sinapsis primaria. El mejor estudiado es la SP que incrementa el efecto excitatorio del glutamato, contribuyendo a los cambios prolongado inducidos por el mismo cuando interacciona con receptores NMDA. Podría decirse por tanto, que los dos tipos de transmisores (AAE y péptidos) “cooperan” para originar los cambios neuronales necesarios con el fin de llevar a cabo la transmisión nociceptiva. 9, 10.

La correlación entre la actividad de una cierta población de neuronas espinales y el comportamiento doloroso, ha sido descrita recientemente al demostrar que la estimulación nociceptiva induce la expresión del protooncogen “c-fos” en el asta dorsal de la médula espinal. La proteína “fos” producida por este gen puede teñirse y visualizarse mediante técnicas inmunohistoquímicas y es un buen marcador de la actividad neuronal. Esta proteína se encuentra en el núcleo celular y aparentemente regula la transcripción de otros genes que participan en la transmisión y modulación de la nocicepción, entre los que se encuentran el de la proencefalina y el de la prodinorfina. En ausencia de dolor los niveles basales de esta proteína son bajos y su expresión aumenta con el estímulo doloroso, considerándose como un posible marcador para localizar y caracterizar la actividad de las neuronas que procesan información nociceptiva. 6, 7, 8.

La expresión del “c-fos” solo ha podido ser demostrado tras estimulación de las fibras pobremente mielinizadas que poseen un umbral alto de activación pero

no tras la estimulación de fibras mielínicas gruesas que poseen umbrales más bajos de activación. Estas observaciones ponen de manifiesto la especificidad del oncogén “c- fos” y sugiere que su inducción solo tiene lugar cuando un estímulo es percibido como nocivo. De esta forma, tras un estímulo nociceptivo periférico se observan concentraciones elevadas de proteína “fos” en las láminas II-IV del asta dorsal, así como en la lámina V y el asta ventral. No todas las neuronas se activan simultáneamente, existiendo varias ondas de reclutamiento. Además, distintos estímulos nociceptivos inducen patrones diferentes de expresión de “fos”. El aumento de intensidad del estímulo en una región determinada aumenta el número de neuronas que expresan el “c- fos” de forma exponencial. Sin embargo, la falta de una correlación precisa entre el efecto analgésico de los opiáceos, por ejemplo, y los niveles de “fos”, sugiere que existen otros factores y mecanismos implicados en la transmisión del dolor y la analgesia. 6, 7, 8.

Las neuronas del asta dorsal de la médula espinal que proyectan al tronco del encéfalo, contienen péptidos y AAE. Se han descrito fibras que contienen SP que tienen su origen en el tronco del encéfalo y proyectan a los núcleos parafascicular y centromedial del tálamo. Por otra parte, la microinyección de glutamato en áreas donde terminan las vías ascendentes mesencefálicas, induce dolor en animales de experimentación sugiriendo un papel importante para los receptores NMDA a este nivel. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas implicados, falta información precisa respecto a la transmisión del dolor a nivel supraespinal. 5, 6, 7, 8.

El receptor NMDA con sus múltiples sitios reguladores y sus subunidades con diferente perfil farmacológico resulta una diana muy atractiva para el diseño de nuevos fármacos analgésicos. 10.

Los receptores NMDA pueden ser bloqueados por *Ketamina* abriendo una nueva vía al tratamiento del dolor. Sin embargo, la amplia distribución de

receptores AMPA a lo largo del SNC ha limitado la utilización de los antagonistas de este receptor como arma terapéutica. 5, 10.

En los tres niveles anatómicos, el estímulo nociceptivo está sujeto a influencias excitatorias e inhibitorias que aumentan o atenúan la respuesta observada. Estos sistemas interactivos alteran la codificación del mensaje aferente y como consecuencia modifican la percepción del estímulo nociceptivo. La modulación fisiológica inhibitoria de la información nociceptiva tiene especial interés desde el punto de vista farmacológico, pues su activación produce analgesia efectiva. Los sistemas moduladores inhibitorios se encuentran a nivel periférico, segmentario espinal y supraespinal y se activan en presencia del estímulo nocivo. 11.

Existen además “sistemas inhibidores descendentes” que desde centros supraespinales, se proyectan al asta dorsal de la médula espinal. Los diversos sistemas se denominan según el neurotransmisor involucrado, siendo los mejor conocidos el opiáceo, el noradrenérgico, el serotoninérgico, el GABAérgico y el colinérgico. Están constituidos por transmisores y receptores específicos; el aumento de la liberación de los transmisores y/o la activación de los receptores mediante agonistas, produce analgesia al mimetizar la acción fisiológica de los sistemas inhibitorios. Los distintos sistemas inhibitorios son independientes pero desde el punto de vista fisiológico actúan simultánea y sinérgicamente; este hecho podría justificar, al menos en parte, el uso de asociaciones medicamentosas en el tratamiento del dolor. 5, 6, 7, 8.

En base a los mecanismos neuroquímicos implicados en la transmisión y modulación del dolor, se podría obtener analgesia por dos mecanismos generales.

- a) Inhibición de la transmisión excitatoria (antagonistas NMDA, de la SP, AINES, Inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, etc.).
- b) Estimulación de los sistemas moduladores inhibitorios. 5.

Ambos mecanismos son susceptibles de manipulación farmacológica a los tres niveles de procesamiento de la información nociceptiva y constituyen la base actual y probablemente futura para el tratamiento farmacológico del dolor. 5, 6, 7, 8.

Analgesia preventiva del dolor postoperatorio.

El enfoque tradicional de la analgesia postoperatoria consiste en iniciar el tratamiento cuando la cirugía ha terminado y se experimenta el dolor. La evidencia reciente señala las ventajas de administrar analgésicos potentes o técnicas de bloqueo nervioso antes de la estimulación quirúrgica. 5.

La analgesia preventiva se basa en experimentos científicos que demuestran que la intervención analgésica previa a un estímulo nocivo, pueden reducir, o incluso evitar, el dolor subsecuente, simplificando su tratamiento. 6, 7, 8.

El concepto de “plasticidad del sistema nervioso” es esencial para la comprensión de la analgesia preventiva. La plasticidad del sistema nervioso es un proceso de cambios estructurales y funcionales como respuesta a traumatismos u otros estímulos. La plasticidad es posible porque el sistema nervioso no está preconectado ni preprogramado. 6, 7, 8.

La sistematización de la fisiopatología del dolor nos puede llevar a pensar, que el sistema nervioso se ciñe a una reglas rígidas y definidas, nada más alejado de la realidad. La estimulación lesiva periférica altera las propiedades funcionales de los nociceptores que quedan sensibilizados a estímulos posteriores. La estimulación de los nociceptores por un daño tisular, libera una serie de sustancias, que pueden variar dependiendo de la localización e intensidad de la lesión. 11.

La activación de los nociceptores va a desencadenar una serie de impulsos nerviosos, que van a ser intensamente modulados en el asta posterior de la

médula, donde las interneuronas y los neurotransmisores aferentes juegan un papel importante, al que tenemos que añadir la modulación ejercida por las vías eferentes y sus respectivos neurotransmisores. A esta compleja interrelación hay que sumar una nueva variante, como va a ser la corta o larga duración del estímulo nociceptivo. 11.

Cuando el estímulo periférico se mantiene en el tiempo, se producen modificaciones de las propiedades de las neuronas espinales, que no sólo traduce el aumento de la activación de los nociceptores, sino que también contribuye a producir alteraciones funcionales intrínsecas en las redes neuronales espinales. Los cambios inducidos en el SNC por lesiones nerviosas periféricas, pueden producir y/o amplificar el dolor que se mantiene tras la curación de la lesión primaria. 11.

Estos cambios están inducidos fundamentalmente en las neuronas de segundo orden de las vías de dolor por descargas prolongadas de fibras C. Diversos estudios han mostrado, que las fibras aferentes realizan conexiones en dirección ventral y caudal de la región, estando sus campos receptivos representados en el mapa somatotópico. 11.

Estas proyecciones realizan conexiones sinápticas. Cuando se produce una lesión nerviosa aumentan los brotes colaterales que realizan conexiones inapropiadas. 11.

Esto explica parcialmente la secuela dolorosa de las lesiones nerviosas. Todos estos fenómenos conducen a la pérdida de la especificidad y la somatotopía, al aumento de la capacidad de respuesta y a la sensibilización. Cuando el dolor se perpetúa las modificaciones se acentúan aún más, haciendo evidente la gran plasticidad del sistema nervioso. 12.

Se producen degeneración neuronal, disminución del umbral de excitación de los nociceptores, aumento de la amplitud dependiente de la frecuencia y de la velocidad de las descargas, fenómenos de post-descargas prolongadas, aumento de las áreas receptoras periféricas, reclutamiento de nuevas sinapsis excitadoras, se potencian los mecanismos de transducción intraneuronal y puede haber un aumento del número de nociceptores. A nivel espinal hay un aumento del tamaño de los campos receptores cutáneos de ciertas neuronas, se produce un aumento de la excitabilidad neuronal y una pérdida de la capacidad codificadora de los impulsos nociceptivos. 5, 6, 7, 8.

Todas estas modificaciones se denominan *sensibilización central* o *neuroplasticidad*, la cual se ha asociado a los fenómenos de hiperalgesia. La hiperalgesia es la consecuencia sensorial más inmediata del daño tisular. La manera más adecuada de definir la hiperalgesia es como una desviación a la izquierda de la función psicofísica que relaciona a la intensidad de un estímulo con la magnitud de la sensación dolorosa evocada. Como consecuencia de esta desviación, las zonas hiperalgésicas muestran un umbral al dolor más bajo y los estímulos dolorosos producen sensaciones más intensas que en las zonas normales. 6,7.

La zona de hiperalgesia producida por una lesión periférica comprende dos áreas bien determinadas. La primera es la zona que incluye y rodea inmediatamente a la lesión tisular, la denominada hiperalgesia primaria; la segunda abarca una zona mucho más amplia que se extiende más allá de la lesión e incorpora zonas normales de la superficie corporal, la denominada hiperalgesia secundaria. En la zona de hiperalgesia primaria todo tipo de estimulación (mecánica, térmica, química) produce dolor mientras que en la zona de hiperalgesia secundaria sólo se evoca dolor mediante estimulación mecánica (dolor evocado por el tacto). 6,7.

Los mecanismos neurofisiológicos responsables de estas dos formas de hiperalgesia son diferentes. La hiperalgesia primaria se debe prácticamente en su totalidad, a la sensibilización de los nociceptores periféricos. La hiperalgesia secundaria es el resultado de alteraciones centrales del procesamiento de la información sensorial por las cuales mecanoreceptores de bajo umbral, que normalmente evocan sensaciones de tacto, pasan a evocar sensaciones de dolor. A ello se añade una segunda alteración central por la cual la activación normal de mecanonociceptores produce sensaciones exageradas de dolor. 6,7.

Por todo lo dicho anteriormente, vemos que como respuesta a estímulos nocivos, tienen lugar profundos cambios en la anatomía y bioquímica del sistema nervioso; se producen cambios moleculares en el asta posterior de la médula espinal en varios péptidos y sistemas receptores; así como alteraciones en cualquier vía de transmisión nociceptiva. El significado exacto de estas alteraciones, sobre todo en su aspecto biológico, aún no se comprende totalmente. Sin embargo, la plasticidad probablemente contiene la “memoria” del estímulo nocivo, lo que provoca una hipersensibilidad del SNC a consecuencia de dicho estímulo (un fenómeno que puede causar un incremento del dolor en la fase del postoperatorio). 12.

Mediante la analgesia preventiva, se pueden prevenir dichos cambios en las vías de transmisión de los impulsos nociceptivos con el simple uso de agentes analgésicos antes de la incisión quirúrgica, previniendo o reduciendo la “memoria dolorosa” y reduciendo los requerimientos analgésicos postoperatorios. A pesar de la controversia existente sobre la analgesia preventiva, la evidencia de su efectividad ha surgido de la investigación con animales. En 1983, Woolf y sus colaboradores mostraron, mediante experimentos en animales, que los impulsos nocivos que proceden de los tejidos profundos pueden provocar grandes cambios en la excitabilidad de la médula espinal. 12.

Una vez se ha establecido esta hipersensibilidad se necesitan grandes dosis de opiáceos para suprimirla, mientras que administrando pequeñas dosis de los mismos en la médula espinal antes de que se produzcan esos impulsos nocivos, se previene este estado. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos en humanos son dispares. Es por ello que se requieren más estudios al respecto. 9.

Entre los términos comúnmente usados en los estudios de analgesia preventiva destacan:

- *Sensibilización central*: Cambios persistentes en el sistema nervioso central, después de una lesión, que dan lugar a hipersensibilidad dolorosa.
- *Hiperexcitabilidad central*: Respuesta exagerada y prolongadas de neuronas a entradas aferentes normales, después de un daño tisular.
- *Tratamiento preincisional*: Tratamiento que empieza antes del inicio de la incisión.
- quirúrgica.
- *Tratamiento postincisional*: Empieza inmediatamente después del final de la operación. 9.

En cualquier estudio clínico, los dos requerimientos básicos para una adecuada analgesia preventiva son:

1. Verificación de la efectividad del efecto farmacológico directo de un tratamiento, por ejemplo, midiendo el grado de diferencia entre los grupos control y el tratado.
2. Extensión del tratamiento antinociceptivo dentro del período postoperatorio inicial, cuando la generación del estímulo nociceptivo por el proceso inflamatorio puede ser muy intenso durante 12 a 48 horas, dependiendo del tipo de cirugía. 5.

Las definiciones de *analgesia preventiva* están lejos de ser uniformes. Ha sido definida como tratamiento que:

1. Empieza antes de la cirugía.
2. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la lesión de la incisión (cubre sólo el período de la cirugía).
3. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por las lesiones de la incisión y la inflamación (cubre el período de cirugía y el período postoperatorio inicial). ^{3,5}.

La primera definición puede ser errónea pues no refleja los requerimientos básicos de una adecuada analgesia preventiva. Un bloqueo aferente insuficiente no puede ser preventivo aunque esté administrado antes de la incisión. ^{3,5}.

La segunda definición representa analgesia preventiva en un sentido estrecho debido a que excluye la sensibilización central causada por la respuesta inflamatoria en el período postoperatorio inicial. Algunos autores que creen que la analgesia preventiva no es clínicamente importante basan sus estudios sobre esta definición. ^{3,5}.

La tercera definición proporciona un tratamiento efectivo del dolor postoperatorio, pues previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión y la respuesta inflamatoria de la lesión; empieza antes de la incisión y cubre tanto el tiempo de la cirugía como el período postoperatorio inicial. El balance entre la injuria de la incisión y la de la respuesta inflamatoria depende de la naturaleza de la cirugía; en determinadas condiciones, la lesión inflamatoria puede ser el factor dominante. ⁹.

La analgesia preventiva previene o reduce el dolor patológico que es diferente del dolor fisiológico en varios aspectos: es excesivo en intensidad, extensión y puede ser activado por estímulos de baja intensidad. Algunos agentes

farmacológicos que no tienen ningún efecto en el dolor fisiológico agudo, sin embargo, pueden cambiar el curso de la sensibilización central y así influir en el dolor patológico. Los antagonistas del receptor N- metil-D-aspartato (NMDA) parecen tener tales propiedades. 3,5.

KETAMINA

La *Ketamina* pertenece al grupo de las *fenilcicloquilaminas*, es una 2 – *clorofenil 2 – metilamina ciclohexamina*. Es un compuesto hidrosoluble con un Pka de 7.5. 13, 14.

La molécula de la *Ketamina* contiene un centro quiral que produce dos isómeros ópticos. El isómero S (+) parece ofrecer ventajas clínicas sobre la mezcla racémica o isómero R (-) ya que posee mayores propiedades anestésicas y analgésicas. 14.

La *Ketamina* tiene actividad antagonista en el receptor *N-metil de aspartato* (NMDA) y por tanto, posee ciertos efectos protectores inherentes contra la isquemia cerebral. No obstante, este medicamento puede afectar el pronóstico neurológico en presencia de isquemia cerebral a pesar de su actividad bloqueadora del receptor NMDA. 4.

Una consideración importante en el uso de la anestesia con *Ketamina* se relaciona con la alta incidencia de reacciones psicomiméticas (ilusiones - sueños vívidos) durante el período de recuperación inicial. La incidencia de estas reacciones es menor en pacientes pediátricos y puede disminuirse si se administra simultáneamente una *benzodiazepina*, *barbitúrico* o *propofol*, se ha notificado que la combinación de una dosis subanestésica de *Ketamina* con *propofol* para obtener anestesia IV total produce un estado hemodinámico más estable que el

propofol y el fentanilo, al mismo tiempo que evita las reacciones indeseables de la *Ketamina* durante la emergencia. 14, 18.

Se emplea una infusión con dosis bajas de *Ketamina* junto con una técnica normal de anestesia general para generar analgesia postoperatoria. Por ejemplo las infusiones de *Ketamina* (1 o 2 mg/kg/h) se usan para obtener sedación postoperatoria y analgésica después de procedimientos quirúrgicos cardíacos en niños. 4.

La *Ketamina* tiene múltiples efectos sobre todo el sistema nervioso central, que incluye bloqueo de reflejos polisinápticos en la médula espinal e inhibe efectos neurotransmisores excitadores en áreas seleccionadas del cerebro. En contraste con la depresión del sistema reticular activador inducido por los barbitúricos, la *Ketamina* “disocia” de manera funcional al tálamo (el cual transmite impulsos sensitivos desde el sistema reticular activador a la corteza cerebral) de la corteza límbica (que está implicada en la conciencia de la sensación), se ha sugerido la existencia de receptores específicos para *Ketamina* e interacciones con receptores de opiáceos. 14.

Efectos sobre aparatos y sistemas.

Cardiovascular

La *Ketamina* aumenta la presión arterial frecuencia y gasto cardiaco. Estos efectos cardiovasculares indirectos se deben a estimulaciones del sistema nervioso simpático. Estos cambios se acompañan de incrementos en la presión de la arteria pulmonar y el trabajo miocárdico. Por estas razones, debe evitarse la *Ketamina* en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva y aneurismas arteriales. Los efectos depresivos miocárdicos directos de las dosis grandes de *Ketamina* se observan si existe

bloqueo simpático Ej.: transección médula espinal o agotamiento de las reservas de catecolaminas. Por ej.: choque intenso de etapa terminal. 14.

Respiratorio

El impulso ventilatorio se afecta: en grado mínimo con las dosis de inducción de *ketamina* acostumbradas, aunque la administración rápida de un bolo intravenoso o el tratamiento con opiáceos producen apnea en ocasiones. El aumento en la salivación en relación con la *Ketamina* se atenúa mediante premedicación con un anticolinérgico. 14.

Cerebral

En concordancia con su efecto cardiovascular la *Ketamina* aumenta el consumo de oxígeno cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Este efecto impide su uso en pacientes con lesiones intracraneales que ocupan espacio. 14.

De los agentes no volátiles, la *Ketamina* es el que se encuentra más cerca de ser un “anestésico completo” ya que induce un estado de analgesia, amnesia, e inconsciencia. 14.

Interacciones medicamentosas.

Los relajantes musculares no despolarizantes son potenciados por la *Ketamina*. El diazepam atenúa los efectos cardiovasculares de la *Ketamina* y prolonga su vida media de eliminación. 14.

La *Ketamina* produce depresión miocárdica, cuando se administra a pacientes anestesiados con *halotano* o en menor grado con otros anestésicos volátiles. Resulta interesante que la propiedad analgésica de la *Ketamina* también

puede estar mediada por la estimulación de los receptores opioides de la médula espinal. 14, 15.

La combinación de dosis bajas de *Ketamina* y *Fentanil* causa un inmediato y significativo incremento en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Ivankovich y Col, demostraron efectos simpaticomimético de la *Ketamina* mediante estimulación del SNC y el efecto es dependiente de un integro control simpático autónomo. Ellos notaron también un incremento en el flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno cerebral el cual es provocado por la *Ketamina*. 14, 15.

White y Col. comentan en su revista que la acción mediadora simpaticomimética de la *Ketamina* se conserva directamente con drogas depresora del SNC. Sin embargo, en su mismo estudio, refiere que la *Ketamina* induce estimulación cardiovascular a pesar de dosis relativamente grande de *fentanil*. 5.

Bajas dosis de *ketamina* parecen no causar algunas reacciones de emergencia cuando se combina con fentanil, después los voluntarios no reportaron alguna sensación de sueños desagradables durante el estudio. Esto coincide con White y Col., quienes comentan que usando dosis bajas de *Ketamina* combinada con otro sedante decrece la incidencia de fenómenos de emergencia. 5.

Dosis bajas de *Ketamina* prevén en algún grado que el *fentanil* induzca disminución en el volumen minuto y ventilación alveolar. Sin embargo la disminución de la saturación de O₂ y la tensión arterial de oxígeno no se previno. Esto se explica mejor por las diferencias simultáneas en el consumo de oxígeno entre los tratamientos. Añadiendo *Ketamina* al fentanil indujo un incremento en el consumo de oxígeno que pudo llevar a un mecanismo compensatorio disminuyendo el descenso tanto en la ventilación alveolar como en el volumen minuto. 5.

Así los suplementos de *ketamina* y *fentanil* no ofrecen beneficios internos de prevenir la depresión respiratoria. Además no se observaron ventajas adicionales en este estudio ya que la *ketamina* disminuye la estabilidad hemodinámica relativamente proporcionada por el fentanil. 5.

El desarrollo de la tolerancia inducida por analgésicos opioides que conduce a requerimientos escalonados de opioides, permanece como un problema significativo en el tratamiento del dolor severo. 16, 17.

La administración de dosis subanestésicas del antagonista de receptor *N-metil D aspartato (ketamina)*, es efectivo en la prevención y reversión de tolerancia inducida por morfina en animales y humanos. 16, 17.

Está bien establecido que la administración crónica de opioides produce tolerancia y hallazgos recientes sugieren que la administración aguda de grandes dosis de agonistas opioides pueden producir tolerancia e hiperalgesia. Aunque se desconoce el mecanismo de la tolerancia inducida por opioides se cree que involucra una interacción entre receptores NMDA, la vía del óxido nítrico y los receptores de los opioides. 16, 17, 20.

Cuando la *ketamina* se administra en dosis subanestésicas (0.3-0.5 mg/Kg/h) producen analgesia. Más aún el uso de pequeñas dosis de *ketamina*, se ha descrito en el tratamiento de pacientes con dolor crónico benigno o cáncer que han desarrollado tolerancia a los opioides después de uso continuo oral, IV o intratecal de *morfina*. El uso de *ketamina*, 1 mg/Kg. 24 h, en estos casos resultó en analgesia superior y reversión de la tolerancia a los opioides. 16, 17, 19, 20.

BENZODIAZEPINAS

Son drogas depresoras del SNC de acción semejante a la que poseen los barbitúricos. En dosis terapéuticas disminuyen la intranquilidad, la tensión emotiva, la ansiedad, sin afectar considerablemente las facultades cognitivas ni el comportamiento. La ventaja sobre los barbitúricos es el mayor margen de seguridad entre la dosis ansiolítica y la que crea un estado de somnolencia e incoordinación motora. Por otra parte, no causan depresión respiratoria seria o fatal. A dosis elevadas producen una marcada depresión y sueño, acompañados de incoordinación motora acentuada, con disminución de la función sexual, náuseas y cefalea. ¹³.

El sueño que inducen es distinto en sus rasgos electrofisiológico del sueño normal, pues disminuyen el sueño REM (movimientos oculares rápidos). Algunas benzodiazepinas son miorreajantes, producen amnesia anterógrada y tienen propiedades anticonvulsivantes. ¹³.

Por todo ello su uso terapéutico se aplica al tratamiento de la ansiedad, el insomnio (son los fármacos preferidos para estas dos indicaciones), la abstinencia alcohólica y la medicación preanestésica; también se emplean como relajantes musculares (en el tétanos), y algunas en el tratamiento de la epilepsia. ¹³.

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas interactúan con el receptor GABA. Se fijan directamente al complejo de receptor y canal de iones (Cl⁻) y modulan de manera alostérica su actividad (promueven la unión del GABA con el receptor al provocar un cambio conformacional en éste). Su acción consiste en aumentar la frecuencia de apertura del canal de Cl⁻ mediada por el GABA. A diferencia de los barbitúricos, las benzodiazepinas no actúan como compuerta directa de los

receptores GABA, ya que requieren la presencia del neurotransmisor para expresar sus efectos potenciadores de la neurotransmisión inhibitoria. 13.

Esta última característica explica la naturaleza autolimitada de la depresión neuronal que provocan las benzodiazepinas, lo que les otorga un apreciable margen de seguridad en comparación con los barbitúricos. 13.

La heterogeneidad de los receptores GABA y de los sitios de unión para las benzodiazepinas explica la diversidad farmacológica de los receptores de estos últimos fármacos. Se han identificado varios subtipos de receptores: de alta afinidad BZ, y BZ2 y de baja afinidad. Los BZ, se encuentran en el cerebelo y en el cerebro, y los BZ2 en la corteza, el hipocampo y la médula espinal. 14.

Farmacocinética

Las benzodiazepinas se absorben lentamente cuando se administran por vía bucal y alcanzan su concentración plasmática máxima de acuerdo con su vida media. Su distribución en los tejidos y posterior metabolismo dependen de su liposolubilidad y de la unión a las proteínas plasmáticas; que varían con los constituyentes del anillo benzodiazepínico. 14.

Su metabolismo es esencialmente hepático. En algunos casos se metabolizan en el tracto gastrointestinal; por ejemplo, el clorazepato se metaboliza a nordazepam. En el hígado participan distintos sistemas enzimáticos microsómicos, que generan metabolitos activos de mayor duración de acción y metabolitos inactivos que se eliminan preferentemente por la orina. 14.

Su biotransformación se ve afectada por otras drogas; así, la cimetidina, el disulfiram, la isoniazida y los anticonceptivos orales disminuyen su metabolismo, mientras que la rifampicina lo aumenta. En grandes fumadores el metabolismo se

ve aumentado, por lo cual se debe ajustar la dosis en conocimiento de la interacción. 14.

MEDICIÓN DEL DOLOR

La cuantificación confiable de la intensidad del dolor ayuda a determinar la terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, esto es un reto porque el dolor es una experiencia subjetiva influida por variables psicológica, culturales y de otro tipo. 3, 5.

Los recursos para evaluar el dolor ayudan a los pacientes a describir el dolor que sienten. Las escalas de dolor son un recurso que se usan comúnmente para describir la intensidad del dolor, o que tanto dolor esta sintiendo el paciente. Las escalas del dolor incluyen la escala de clasificación numérica, la escala análoga visual, la escala de categorías y la escala de rostros de dolor. 3, 5.

La Escala Visual Análoga (EVA) se ha empleado extensamente en situaciones clínicas y de investigación ya que proporciona una medición simple, eficaz y es rápida de realizar y a la cual se puede asignar un valor numérico. 3, 5.

La EVA consiste en una línea de 10 centímetros horizontal o vertical, con dos puntos terminales marcados: "Sin Dolor" en un extremo y el "Peor dolor imaginable" en el otro extremo. Al paciente se le pide que marque sobre esta línea donde se encuentra la intensidad de su dolor. La distancia entre el extremo "sin dolor" hasta la marca numérica del paciente cuantifica el dolor que siente en ese momento. 3, 5.

Existen estudios en los cuales se le ha asignado a la EVA un valor numérico, esto con el objetivo de una mejor comprensión por el paciente, en una

línea que va del 0 “Sin Dolor” hasta el 10 “el peor dolor imaginable” y clasificado de la siguiente manera:

0 NO DOLOR

1-3 DOLOR LEVE

4-6 DOLOR MODERADO

7-10 EL PEOR DOLOR

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Una ventaja importante de la EVA como medición de la intensidad del dolor son las propiedades de relación de la escala. En contraste con otros muchos instrumentos de medición del dolor, involucra la equivalencia de las relaciones, haciendo que sea apropiado hablar en forma significativa sobre diferencias porcentuales entre mediciones de EVA obtenida ya sea múltiples puntos en el tiempo, o de muestras independientes de sujetos. 3, 5.

Otras ventajas de la EVA son:

- La facilidad y brevedad de su administración y calificación.
- Penetración corporal mínima.
- Suponiendo que se den al paciente instrucciones claras, su simplicidad conceptual. 3, 5.

ANALGESIA PREVENTIVA

El enfoque tradicional de la analgesia postoperatoria consiste en iniciar el tratamiento cuando la cirugía ha terminado y se experimenta dolor. Recientemente se señala las ventajas de administrar analgésicos o técnicas de bloqueo nervioso antes de la estimulación quirúrgica. 3, 5.

La importancia de la modulación periférica y central en la nocicepción fomentó el concepto de la “Analgesia Preventiva” ó “Analgesia Anticipada” en los pacientes que se someten a algún tipo de cirugía. 3, 5.

La analgesia preventiva se define como la aplicación de técnicas analgésicas en el periodo peri y transoperatorio orientados a la prevención de la sensibilización al dolor. Este concepto fue planteado por primera vez en 1913 por Chile, quien propuso que la evaluación postoperatoria del paciente debe ser mejorada al bloquear la llegada del estímulo nocivo al sistema nervioso central, posteriormente dicha idea fue retomada en la década de los 80 por Wall y Col. 3, 5.

Las definiciones de analgesia preventiva están lejos de ser uniformes, ha sido definida como tratamiento que:

1. Empieza antes de la cirugía.
2. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la lesión de la incisión (cubre solo el período de la cirugía).
3. Previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la lesión de la incisión y la inflamación (cubre el período de la cirugía y el período postoperatorio inicial). 3, 5.

La primera definición puede ser errónea pues no refleja los requerimientos básicos de una adecuada analgesia preventiva. La segunda definición representa analgesia preventiva en un sentido estrecho, debido a que excluye la sensibilización central causada por la respuesta inflamatoria en el período

postoperatorio inicial. La tercera definición proporciona un tratamiento efectivo del dolor postoperatorio, pues previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión y la de la respuesta inflamatoria depende de la naturaleza de la cirugía, en determinadas situaciones la lesión inflamatoria puede ser el factor dominante. 3, 5.

La aplicación de un fármaco previo al trauma quirúrgico induce un estado analgésico eficaz, esto incluye infiltración de un anestésico local en la herida, bloqueo neural central o la administración de dosis eficaces de Opioides, AINES o Ketamina. 3, 5.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se estudiaron un total de 100 pacientes ASA I y II, programados para cirugías mayores electivas, con edades comprendidas entre 15 y 49 años.

Para la selección del grupo de pacientes para usar Ketamina (Grupo 1), se realizó al azar utilizando la tabla de número aleatorios y para la selección de pacientes con el uso de Diazepán (Grupo 2), se escogió al siguiente paciente que iba a ser sometido a una cirugía mayor siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión. Todos los pacientes escogidos al azar aceptaron participar en el estudio mediante el correspondiente consentimiento informado.

Grupo 1: a los pacientes de este grupo se les administró ketamina a 0.5 mg/kg cinco minutos antes de la inducción anestésica.

Grupo 2: a los pacientes de este grupo se les administró diazepam 10 mg PO hora sueño y 10 mg PO una hora antes de la inducción.

Período de estudio: 1° de enero del 2009 al 31 de diciembre 2009.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad: 15 – 49 años.
- ASA I y ASA II.
- Cirugía mayor.

- Aceptar participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Hipertensión arterial.
- Paciente con medicación analgésica crónica.
- Paciente con trastornos psicológicos.
- Paciente con historia de abuso de drogas o alcohol.
- Paciente convulsivo.
- Paciente de neurocirugía (lesión ocupante o compresiva)
- Paciente con anestesia regional.
- Uso crónico de benzodiazepinas.
- Pacientes sometidos a cirugías menores.
- Paciente que no aceptó participar en el estudio.

La monitorización de los pacientes se realizó mediante la utilización de:

- Un monitor multifuncional Marquette Electronic Inc. que registraba el electrocardiograma de forma continua a través de la derivación II, la frecuencia cardíaca y la presión arterial no invasiva.
- Un pulso oxímetro OHMEDA que nos registraba de manera continua la onda pletismográfica y la saturación arterial de oxígeno.

La anestesia general fue balanceada, la inducción anestésica se realizó administrando pancuronio a dosis de 1 mg IV para precurarizar, fentanil 3 mcg/kg; propofol a 2mg/kg; succinil 1.5 mg/kg para facilitar la intubación traqueal. Luego se completo el pancuronio para una dosis total de 0.08 mg/kg. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con Sevoflurano con un CAM de 2% y dosis fraccionada de fentanil IV según requerimientos analgésicos, con el fin de que las variaciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial no superaran el 20% de los valores de preinducción.

El nivel de recuperación postoperatorio se valoró en la sala de recuperación mediante el test de Aldrete. La intensidad del dolor postoperatorio se evaluó utilizando la escala visual análoga (EVA) y los requerimientos analgésicos postoperatorio mediante el consumo de Ketorolac a dosis de 30mg IV cuando los pacientes se quejaban de dolor.

El dolor postoperatorio se valoró a los 30 min, 4h, 8h, 12 h, 18h y 24h después de la cirugía.

Los parámetros hemodinámicos estudiados en los dos grupos fueron: la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC) y la saturación de oxígeno.

ÁREA DE ESTUDIO

Todos los departamentos o servicios quirúrgicos del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello León.

FUENTE DE INFORMACIÓN

Fuente Primaria a través de la entrevista personal con el paciente.

Fuente Secundaria, datos obtenidos de expedientes clínicos, hoja de anestesiología y estadísticas del Hospital Escuela.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron tomados a través de fuente primaria entrevista al paciente y el examen físico en la entrevista pre anestésica, y el resto de información se tomó durante el proceso quirúrgico y el postquirúrgico inmediato. De acuerdo a lo establecido por el comité de ética se protegerá

la integridad e identidad de los pacientes siendo tomados los datos con el consentimiento informado a través de una ficha de autorización, carta de consentimiento informado que el paciente firmó para su autorización según normativa ministerial 004 del Ministerio de Salud de Nicaragua.

MUESTRA

La muestra (n) fue definida en base a:

- Poder 80%.
- $\alpha = 0.05$
- Frecuencia 0.9.

Al final la población quedó constituida por 50 pacientes en cada grupo.

PLAN DE ANÁLISIS

El procesamiento de la información se hizo en programa Epi Info ver. 6.

Se plasmaron los datos en tablas y gráficos de distribución de frecuencia.

Para comparar el efecto analgésico con el uso de ketamina vs. Diazepan se hizo cálculo de chi cuadrado y la significancia estadística es definida como $p < 0.05$. Cuando el número en las celdas fue menor que cinco se utilizó la prueba de Fisher exacto.

La comparación de medias de valores hemodinámicos (PAS, PAD, FC, SatO₂) fue calculada a través de prueba "t" de Student, y si el valor de p fue < 0.05 se consideró significativo.

VARIABLES	CONCEPTO	VALOR	CATEGORÍA
Edad	Período de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha de la anestesia.	Años	
Sexo	Características fenotípicas que difieren al hombre de la mujer		a) Femenino b) Masculino
Grado de riesgo quirúrgico	Clasifica a los pacientes para procedimientos quirúrgicos en varias clases de condición física, se refiere al estado médico del paciente y la eficiencia y función total de sus sistemas de órganos, se refiere también a la reserva de los sistemas para soportar una agresión.	ASA	I– Paciente sano. II–Pacientes con enfermedades sistémicas compensadas
Presión arterial	Es la presión arterial que ejerce la sangre contra las paredes de la arteria	mm Hg	Leve: Aumento de la P/A Sist. De 15 mm Hg. Moderada: Aumento de la P/A Sist. De 15 – 30 mm Hg. Severa: Aumento de la P/A sistólica mayor de 30 mm Hg.
Frecuencia Cardíaca	Número de latidos por minuto del corazón en una unidad de tiempo (Un minuto).	Latidos por minuto	
Saturación de Oxígeno	Porcentaje de oxígeno captado por la hemoglobina en el eritrocito.	Porcentaje	

Aldrete	Escala de valoración del estado de conciencia y escala hemodinámica del paciente.		a) De 8 – 10 excelente . b) De 5 – 7 regular . c) Menor de 5 malo
Dolor postoperatorio	Medido utilizando la escala visual análoga	números	No dolor=0 Dolor leve=1-3 Dolor moderado=4-6 Dolor severo=7-10

RESULTADOS

Se estudiaron 100 pacientes divididos en 2 grupos sometidos a anestesia general y a quienes se le realizaron diferentes procedimientos quirúrgicos.

Los pacientes de ambos grupos eran comparables de acuerdo a la clasificación sexo, procedencia, ASA, edad, tiempo quirúrgico y tiempo anestésico. (Tabla 1 y 2), ($p > 0.05$).

Respecto a las variaciones hemodinámicas en los distintos períodos de tiempo estudiados en ambos grupos se observaron valores más elevados de PAS, PAD, FC; en el grupo 1, en los primeros minutos después de la administración de ketamina, lo cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Luego los valores tienden a disminuir y hay un breve cambio en la recuperación de la anestesia, pero siempre conservando el mismo patrón para cada grupo de estudio (Gráficos 1 y 2).

La saturación de oxígeno se mantuvo estable en ambos grupos durante todo el período observado, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), (Gráfico 2).

Se estimó la intensidad del dolor postoperatorio mediante la escala visual análoga (EVA) en los 2 grupos, tanto en recuperación como en su sala de hospitalización (Tablas 3 y 4).

Se valoró el inicio del uso de analgesia postoperatoria, en dependencia de la aparición del dolor en cada paciente del estudio (Tabla 5).

La valoración del nivel de recuperación postoperatorio de los pacientes mediante el test de Aldrete fue igual en ambos grupos, teniendo resultados de 9 – 10.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Quedó establecida la homogeneidad entre los 2 grupos del estudio en relación a los datos generales de los pacientes ($p > 0.05$).

Al comparar los valores hemodinámicos de los pacientes observamos que a los que se les administró ketamina hubo aumento de la PAD, PAS y FC, lo que concuerda con la literatura consultada, ya que se espera que con dosis de ketamina desde 0.1 mg/kg hasta 0.5 mg/kg aumenta en la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca, con dosis mayores las alteraciones no son muy diferentes. El incremento máximo suele observarse de 3 – 5 minutos después de su administración y luego remite. En cambio en los pacientes premedicados con diazepam hubo ligera disminución de los valores de PA y FC después de la inducción anestésica. La comparación de medias a través del cálculo de “t” no resultó estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Los pacientes permanecieron estables en el transcurso de la cirugía. Cabe destacar que los únicos cambios observados fueron después de la inducción y al despertar de la anestesia, cuando los valores hemodinámicos vuelven a aumentar.

La saturación de oxígeno fue adecuada en todos los pacientes, lo que es de esperarse, ya que son pacientes para cirugías electivas y el anestesiólogo toma el tiempo adecuado para preoxigenar antes de inducir.

Al comparar el riesgo de dolor de los pacientes premedicados con ketamina versus diazepam, quedó claro que la ketamina es un factor protector ($OR < 1$ y $p < 0.05$), menos pacientes del grupo 1 presentaron dolor postoperatorio antes de las 8 horas postquirúrgicas, después de este período todos los pacientes de ambos grupos experimentaron algún grado de dolor según la EVA e iniciado el esquema de analgesia postoperatoria.

Debido a que el uso de analgesia postoperatoria se inició a medida que aparecía el dolor, podemos decir que, menos pacientes del grupo 1 necesitaron analgesia comparado con el grupo 2 antes de las 8 horas postoperatorias.

CONCLUSIONES

1. Los valores hemodinámicos de los pacientes premedicados con ketamina y diazepam no se vieron alterados significativamente.
2. Según la Escala Visual Análoga (EVA) los pacientes del grupo de la ketamina presentaron menos dolor en las primeras 8 horas postoperatorias.
3. Un menor número de pacientes premedicados con ketamina utilizaron analgésico comparado con el grupo premedicado con diazepam en las primeras 8 horas postoperatorias.
4. El efecto analgésico preventivo de la ketamina administrada como premedicación preanestésica se limitó a las 8 horas postquirúrgicas.

RECOMENDACIONES

1. La analgesia preventiva no debe limitarse exclusivamente al período previo a la incisión sino que debe ampliarse al período postoperatorio.
2. El uso de ketamina en dosis subanestésicas antes de la inducción, ya que proporciona excelente analgesia, siempre y cuando no esté contraindicada en un paciente.
3. Promover la analgesia preventiva en conjunto con los departamentos quirúrgicos del hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. Collins Vincent J. Historia de la Anestesiología. Anestesiología. 3ra edición. Interamericana McGraw Hill. Tomo I, México. 1989; 3-28.
2. Collins Vincent J. Mecanismos y control del dolor. Anestesiología. 3era edición. Interamericana. Tomo II, México. 1989; 1336-1368.
3. Kissin I. Analgesia preventiva. Ronald D. Miller, MD. Miller Anestesia. 6ta edición. Elsevier Tomo I. Madrid, España. 2005; 1015-1039.
4. Estubhaug A., Breivik H., Eide P., Kreunen M., Fossa A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamina is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. Anesthesiology Scandinavian. 1997; 41 (9): 1124-1132.
5. Ruiz C. Yamileth. Comparación de fármacos utilizados en preanestesia inhibidores de neurotransmisores centrales que potencian el efecto analgésico en el postquirúrgico. Tesis para optar al título de anestesiología. 2003.
6. Miranda A. Dolor postoperatorio: Definición y problemática. Fisiología Gayton. 5ta edición. Jims. Barcelona, España. 1992; 1-26.
7. Morgan G. Edward. Control del dolor. Anestesiología clínica. 2da edición. McGraw Hill. México. 1998; 583-612.
8. Ready L. B. Dolor agudo postoperatorio. Miller Anestesia. Ronald D. Miller, MD. 6ta edición. Elsevier. Tomo I. Madrid, España. 2005; 2263-2280.

9. Abram S. E. MD. Dolor agudo y crónico. Barash P.G., Cullin B. F., Stoelting R. K. Anestesia clínica. Lippincott. Filadelfia, Estados Unidos. 1989; 1427-1454.
10. Xiaoping G., Xiaoli W., Yue L., Songin C., Zhengliang M. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamina. *Molecular pain*. 2009; 5 (76).
11. Bonica JJ. Historia del dolor, concepto y terapéutica. El manejo del dolor. 2sa edición. Lea y Febiger. Tomo I. Filadelfia, Estados Unidos. 1990; 2-17.
12. Ganong W. Funciones del sistema nervioso. Sensibilidad cutánea, profunda y visceral. Fisiología médica. 14 edición. El manual moderno, S. A. México. 1994; 143-156.
13. Collins Vincent J. Anestesia intravenosa no narcóticos, no barbitúricos. Anestesiología. 3ra edición. Interamericana. Tomo I. México. 1989; 743-796.
14. Floyd E. Bloom. Neurotransmisión y sistema nervioso central. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 5ta edición. Interamericana. Tomo I. México. 1997; 238-312.
15. Johansson P., Kongstad P., Johansson A. The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2009. 17:61.
16. Yuxrong Y. MD., Yuguang H. MD., Xia J. MD., Hailan W. MD. Ketamine and Lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesthesia & Analgesia*. 2008; 107 (6): 2082-2088.

17. Engelhardt T. MD., PhD., Zamrour C. MD., Nasser B. MBBS., Pehora C. RN., Rulter J. MBBCH., Howard A. MD., Crawford M. MBBS. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Pediatric anesthesiology*. 2008; 107 (4): 1170-1176.

18. Faraoni D., Salengros J., Engelman E., Barvais L. Ketamine has not effect on bispectral index during stable propofol-remifentanyl anesthesia. *British journal of anesthesia*. 2009; 102 (3): 336-339.

19. Meola S., Olivieri M., Mirabile C., Mastrandrea P. Anesthetic management for right upper extremity amputation due to recidivous cutaneous carcinoma and acute postoperative pain control in patients affected by epidermolysis bullosa. *Minerva anesthesiology*. 2010; 76: 144-147.

20. Vadivelu N. MD., Mitra S. MD., Narayan D. MD. Recent advances in postoperative pain management. *Yale Journal of biology and medicine*. 2010. 83: 11-25.

21. Elgassi R., Rowshan H. Perioperative management of the glucose 6-phosphate deshydrogenase deficient patient. *Anesth Prog*. 2009, 56: 86-91.

ANEXO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEÓN
HOSPITAL ESCUELA "OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO"
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.**

Características Generales

No. Ficha: _____ No. expediente: _____
 Premedicación: _____
 Edad: _____
 Sexo: _____
 Procedencia: Urbano _____ Rural: _____
 A.S.A. _____

Datos de la Cirugía

Especialidad: _____
 Tiempo quirúrgico en minutos: _____
 Tiempo anestésico en minutos: _____
 Valoración de Aldrete: _____

Valores hemodinámicas pre y transoperatorio

Tiempo	escala	0 min	5min	15 min	30 min	60min	90min
PAS							
PAD							
FC							
SO ₂							

Evaluación del dolor postoperatorio

Escala visual Análoga (VAS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Escala	Tiempo	0 Horas	4 Horas	8 Horas	12 Horas	18 Horas	24 Horas
0 dolor							
1-3 dolor leve							
4-6 dolor mod.							
7-10 peor dolor							

Datos postquirúrgico.

Valoración de náuseas y vómitos: _____

Score del dolor: _____

Tiempo de inicio del dolor: _____

Uso de analgésicos: _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Según lo dispuesto en la Ley No 423, Ley General de Salud, en el artículo 8, numerales 4, 8 y 9; el Decreto No. 001 – 2003 y el Reglamento de la Ley General de Salud, en el artículo 7, numerales 8, 11 y 12; y en el artículo 9, numeral 1: es un derecho de los y las pacientes a ser informado/a de manera completa y continua, en términos razonables de comprensión y considerando el estado psíquico, sobre su proceso de atención incluyendo nombre del facultativo, diagnóstico, pronóstico y alternativa de tratamiento, y a recibir la consejería por personal capacitado antes y después de la realización de los exámenes y procedimientos establecidos en los protocolos y reglamentos. El usuario tiene derecho, frente a la obligación correspondiente del médico que se le debe asignar, de que se le comunique todo aquello que sea necesario para que su consentimiento esté plenamente informado en forma previa a cualquier procedimiento o tratamiento, de tal manera que pueda evaluar y conocer el procedimiento o tratamiento alternativo o específico, los riesgos médicos asociados y la probable duración de la discapacidad. El consentimiento deberá constar por escrito por parte del usuario.[†] Por tanto, con el presente documento escrito se pretende informar a usted y a su familia acerca del procedimiento que se le practicará, y las posibles complicaciones que se pueden presentar, por lo que solicitamos llene de su puño y letra clara los espacios en blanco que se le indiquen.

Nombres del (a) usuario/a o representante legal _____

Apellidos del (a) usuario/a o representante legal _____

Número de cédula _____

Número de teléfono domicilio _____ Celular _____

Dirección habitual _____

Nombre del familiar o representante legal que acompaña al usuario y se da por enterado del presente Consentimiento Informado:

Nombres _____

Apellidos _____

Número de cédula _____

Número de teléfono su domicilio _____ Celular _____

Dirección de su casa _____

Manifiestan: Que el profesional de la salud _____, con código del MINSA _____, y funcionario del (nombre del establecimiento de salud) _____ me ha explicado la siguiente **información sobre** (escribir el/los procedimiento/s diagnósticos o terapéutico y tratamientos que se vaya a realizar al usuario):

- 1- _____
- 2- _____
- 3- _____
- 4- _____
- 5- _____
- 6- _____
- 7- _____

Firma o rúbrica del usuario o representante legal: _____

1- Definición del procedimiento terapéutico, diagnóstico y/o tratamiento (de acuerdo a normas, protocolos, guías o manuales nacionales o literatura internacional)

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

2- Este(os) procedimiento(s) se me debe(n) practicar debido a las condiciones actuales de mi salud, y en este momento no existe una mejor alternativa que ofrezca mayores garantías para mi bienestar y mejoría de mi estado. En mi caso particular, las indicaciones de este(os) procedimiento(s) son:

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

3- Este(os) procedimiento(s) no está libre de complicaciones, por lo tanto se me ha explicado que puedo presentar una o más de las siguiente complicaciones que son frecuente (escribir todas):

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

4- Otras complicaciones menos frecuentes pero que también se presentan son (escribir todas):

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

5- Además presentó las siguientes condiciones (si no posee ninguno escribir NINGUNO): _____

que aumenta(n) aún más la probabilidad de padecer las complicaciones antes mencionadas.

6- Si en el transcurso de llevarse acabo el(los) procedimiento(s) ocurriese una complicación, autorizo al médico y su equipo a se realicen todas las medidas y procedimientos necesarios y adicionales para preservar mi vida y estado de salud; estos incluyen:

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

Firma o rúbrica del usuario o representante legal: _____

Manifiestan que:

- Se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo sobre el(los) procedimiento(s) diagnóstico(s) o terapéutico y tratamiento
- El doctor/a me ha permitido realizar todas las observaciones y preguntas al respecto
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar este consentimiento y eximir de responsabilidad al médico tratante y personal de salud encargado de mi atención
- Se me han explicado otros métodos alternativos para la técnica diagnóstica-terapéutico propuesta y acepto el presente como el más adecuado para mi hijo (a) en las actuales circunstancias

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos explicados. En tales condiciones, **ACEPTO** que se me realice(n) el(los) procedimiento(s) antes descritos.

Firma del usuario, familiar o representante legal: _____

Nombre y Firma testigo: _____ / _____

Nombre y Firma testigo: _____ / _____

Firma del médico: _____ Código: _____ Sello: _____

Lugar y fecha: _____, _____

Tabla 1. Características generales de pacientes con premedicación con Ketamina y Diazepan sometidos a cirugía mayores. HEODRA 2009.

Variable	ketamina(n=50)		Diazepan(n=50)	
	No.	%	No.	%
<u>Sexo</u>				
Masculino	20	40	19	38
Femenino	30	60	31	62
<u>Procedencia</u>				
Rural	23	46	22	44
Urbana	27	54	28	56
<u>A.S.A</u>				
I	35	70	34	68
II	15	30	16	32
<u>EDAD</u> (\bar{x}, DE)	41±10		40± 12	
				p 0.28

\bar{X} = Promedio; DE = Desviación estándar.
Fuente: hoja de anestesia.

Tabla 2. Datos Quirúrgicos de pacientes premedicados con ketamina y Diazepan sometidos a cirugía mayor. HEODRA 2009

Variable	Ketamina	Diazepan
<u>Tipo de cirugía</u>		
Cirugía General	14 (28%)	19 (38%)
Cirugía Plástica	7 (14%)	9 (18%)
Ortopedia	14 (28%)	12 (24%)
Ginecología	15 (30%)	10 (20%)
<u>Tiempo</u>		
Tiempo Quirúrgico	60-140 (65min)	50-120 (60min)
Tiempo Anestesia	60-140 (90min)	60-140 (90min)

Gráfico 1.

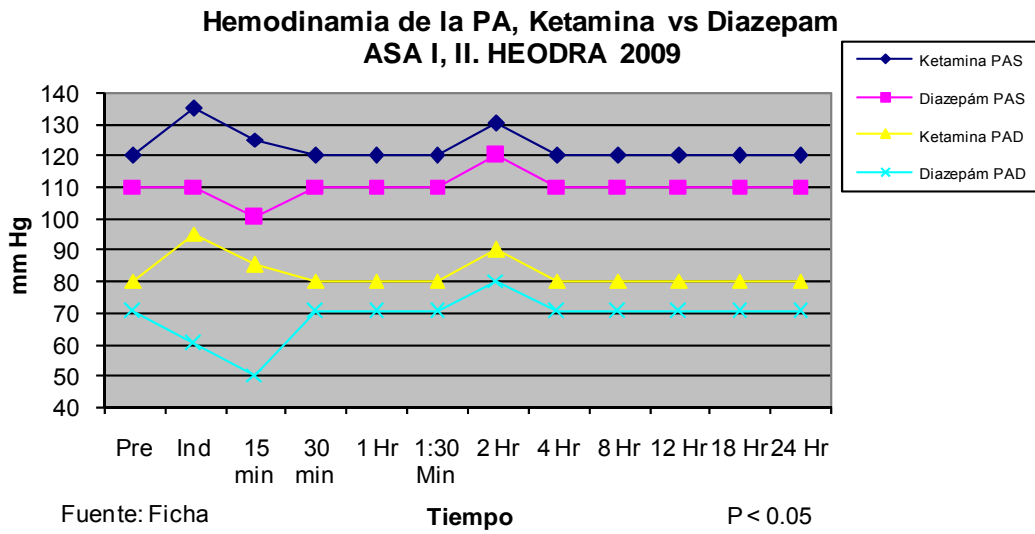


Gráfico 2.

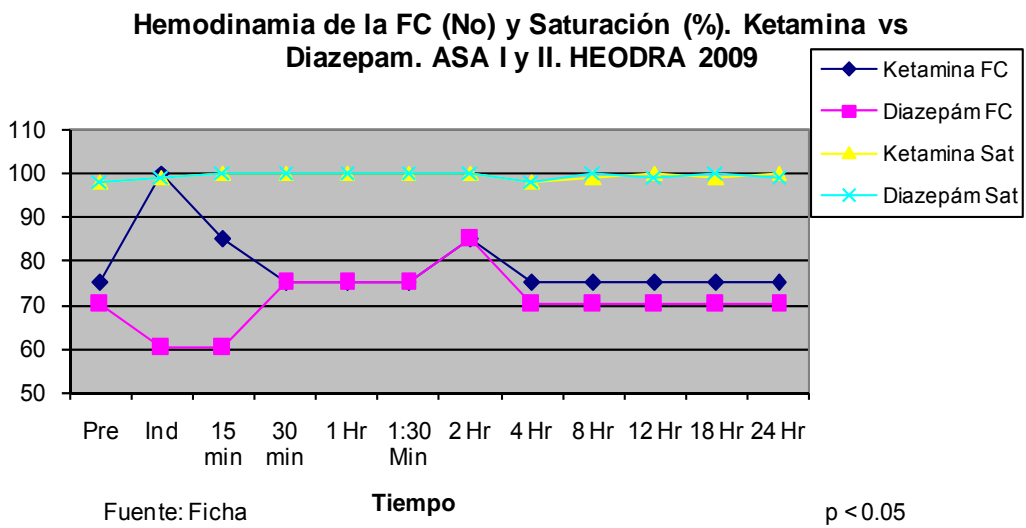


Tabla 3.

Riesgo de dolor con Ketamina vs Diazepán según las horas postquirúrgicas.

HEODRA 2009

	Ketamina	Diazepán	OR	I.C. 95%	P
0-3 H	2	11	0.15	(0.02, 0.77)	0.01*
4H	4	12	0.2	(0.07, 1.83)	0.01*
7H	7	21	0.22	(0.07, 0.65)	0.001

Fuente: Ficha

* Fisher exacto

Tabla 4.

**Riesgo de dolor con ketamina vs diazepam según el tiempo de inicio e intensidad del dolor.
HEODRA 2009**

	0 - 3 Horas					4 Horas					7 Horas				
	K	D	OR	I.C. 95%	p	K	D	OR	I.C. 95%	p	K	D	OR	I.C. 95%	p
Sin dolor	10	1	0.08	(0.00, 0.63)	0.004*										
Dolor leve	2	5	0.38	(0.05, 2.35)	0.43*	2	5	0.38	(0.65, 2.35)	0.43*	3	27	0.39	(0.07, 1.84)	0.04*
Dolor moderado											4	10	0.35	(0.08, 1.34)	0.42*

Fuente: ficha
* Fisher exacto

K: Ketamina
D: Diazepam

Tabla 5.

**Tiempo de inicio de la analgesia en el uso de ketamina vs diazepam
HEODRA 2009**

