
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“Estudio de los efectos de la asociación ketamina-tiopental
como co-inductores en los distintos periodos
de la Anestesia General”**

Trabajo de Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Doctorando:
Sr. Médico John Béjar

Córdoba- Argentina 2012

COMISION DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Prof. Dr. Raúl Sosa

Integrantes:

Prof. Dr. Rafael Gallerano

Prof. Dr. Hilda Montrull

Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía de la Universidad Nacional de Córdoba.

Artículo 30: “La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta Tesis”

DEDICATORIA



“A ese niño pequeño, indefenso, compañero inseparable, que ha sufrido, ha reído, ha crecido, y que algún día se irá conmigo”.....

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Raúl y Gloria, quienes me dieron la vida,

A mi esposa Mechi, espalda, testigo, compañera de amor y vida.

A mis hijas Giuliana y Agostina, ambas la luz que ilumina mis ojos y principales perjudicadas por el tiempo que mi profesión les roba.

A mis maestros y a mis alumnos, de todos aprendí algo y a todos les debo algo.

A Dios, que me permitió cumplir uno de mis principales anhelos en mi vida profesional.

INDICE

Capítulo 1: INTRODUCCION	1
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
Capítulo 2: MATERIALES Y METODOS	23
Capítulo 3: RESULTADOS	29
Capítulo 4: DISCUSIÓN	41
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAFIA	52

RESUMEN

La asociación de drogas tiene como finalidad potenciar efectos benéficos y disminuir reacciones adversas, esta investigación pretendió demostrar los efectos de la asociación de Tiopental sódico mas ketamina en dosis subterapeuticas, comparándola con Tiopental sódico en la inducción de la anestesia general para colecistectomías electivas y de urgencia, enfocando el efecto en la analgesia posoperatoria en sala de recuperación posanestésica.

Estudio de investigación clínica, estadístico-prospectivo, doble ciego, 150 pacientes, 75 del grupo K, Ketamina 0,8 mg /kg EV mas Tiopental sódico 2 mg/kg EV y 75 del grupo T, Tiopental sódico 5 mg/kg EV, en ambos grupos se administró Anestesia General Balanceada, se valoró calidad de analgesia posoperatoria mediante, el tiempo de analgesia, escala visual numérica para intensidad del dolor y dosis de Morfina suplementaria como dosis rescate en el posoperatorio.

Ambos grupos poblacionales fueron similares, con parámetros hemodinámicos y efectos adversos sin diferencia estadísticamente significativa. El tiempo analgésico, definido como el tiempo transcurrido hasta la necesidad de la primera dosis analgésica posoperatoria fue mayor en el grupo K comparado con el grupo T (media 194,64 min. EE 12,00 vs 143,54 EE 7,52 p 0,0001). Escala visual numérica = 3 se presento en el grupo K con diferencia significativa (p 0,0092) y el promedio del consumo total de morfina también fue menor en el grupo K 3.12 mg (EE 0.59) y en el grupo T 6.15mg (E 0.67) obteniéndose p: 0.00001.

En este trabajo de investigación la Ketamina demostró marcado efecto en la analgesia posoperatoria de la población estudiada, no solo por su efecto antagónico de los receptores N.M.D.A, receptores involucrada en la transmisión del dolor sino también por su interacción con receptores opioides, lo cual es concordante con la bibliografía consultada. Su metabolito Norketamina potencia el efecto opioide y potencia el efecto antinociceptivo de la Morfina. La ausencia de efectos adversos se atribuye a la dosis baja utilizada, junto con la medicación coadyuvante empleada, Benzodiazepinas y Tiopental sódico.

La coinducción de Ketamina Tiopental demostró excelente analgesia posoperatoria comparado con el Tiopental como único inductor, lo que motiva a continuar la investigación asociándola a otros inductores de mayor frecuencia de uso en la actualidad.

SUMMARY

The association aims to enhance drugs beneficial effects and reduce adverse reactions, this research seeks to demonstrate the effects of the association of sodium thiopental with ketamine subtherapeutic, compared with sodium thiopental for induction of general anesthesia for elective and emergency cholecystectomies, focusing on the effect on postoperative analgesia in recovery room postanesthetic.

Clinical research study, statistical-prospective, double blind, 150 patients, 75 of Group K, ketamine 0.8 mg / kg sodium thiopental EV 2 mg / kg group and 75 EV T thiopental sodium 5 mg / kg IV, in both groups were given general anesthesia, was assessed by postoperative quality of analgesia, analgesia duration, visual numeric scale for pain intensity and supplemental morphine as rescue doses postoperatively.

Both populations were similar, with adverse hemodynamic and no statistically significant difference. The analgesic time, defined as time to first need for postoperative analgesic dose was higher in group K than in group T (mean 194.64 min. 12.00 vs 143.54 EE EE 7.52 p 0, 0001). Visual numeric scale = 3 is presented in the K group with significant difference (p 0.0092) and mean total morphine consumption was also lower in group K 3.12 mg (SD 0.59) and in group T 6.15mg (E 0.67) to obtain p: 0.00001.

In this research work, ketamine showed marked effect in postoperative analgesia of the population studied, not only by its antagonistic effect of NMDA receptors, receptors involved in pain transmission but also by their interaction with opioid receptors, which is consistent with the literature. Norketamine metabolite enhances the effect and power opioid antinociceptive effect of morphine. The absence of adverse effects attributed to the low dose used, along with adjunctive medication used, benzodiazepines and sodium thiopental.

The Ketamine coinducción Thiopental showed excellent postoperative analgesia compared with thiopental as single inductor, which motivates further research linking it to other inducers of more frequent use today.



Capítulo 1
INTRODUCCION



La idea de la asociación de drogas tiene como objetivo lograr en los beneficios no sólo un efecto aditivo, sino sinergia y en los efectos negativos disminuirlos o por los menos no aumentarlos.

La elección de drogas a emplear para alcanzar adecuado plano anestésico está determinada por la condición del paciente, el tipo de cirugía y por las metas del Anestesiólogo. Dichas metas son: analgesia adecuada, hipnosis, amnesia, relajación muscular y protección neurovegetativa y neuroendócrina; sin efectos indeseables (1) buscando las mejores condiciones para el abordaje quirúrgico y el bienestar del paciente. Todo esto con la finalidad de tratar de mantener la homeostasis del organismo durante el perioperatorio.

En este estudio de investigación se intentó demostrar las ventajas de la coinducción con respecto a la analgesia posoperatoria. (2, 3)

El empleo como coinductores de Tiopental más Ketamina se encontró en pocos trabajos científicos y sólo en anestesia para operación cesárea (4) pero no en cirugías no obstétricas, mientras que la bibliografía sobre la Ketamina es amplia a nivel mundial.

De allí el interés de la realización de este trabajo debido a que en la práctica diaria es empleado por diferentes Anestesiólogos con buenos resultados clínicos, pero sin ser plasmados en un material científico sobre sus ventajas y desventajas.

Es importante considerar que el momento de la inducción y educación de la anestesia son momentos críticos y fundamentales, comparables al de un avión en su despegue y aterrizaje. Por ello, si logramos mejores condiciones en el despegue (inducción), conseguiremos más estabilidad en el vuelo (el transcurso de la anestesia) y un mejor aterrizaje (recuperación y postoperatorio inmediato).

Una de estas drogas que mencionamos es el Tiopental sódico, empleado como inductor en Anestesiología, desde hace varias décadas siendo uno de los más frecuentemente administrados para la inducción intravenosa (pérdida de conocimiento por acción farmacológica) de la Anestesia general. (1)

Otra de las drogas tradicionales es la Ketamina, anestésico intravenoso empleado

desde hace más de 30 años con efectos disociativos que provee amnesia, analgesia, hipnosis y broncodilatación.

Al asociar ketamina con un barbitúrico y una benzodiacepina y reducir su dosis, se logran disminuir las reacciones psicológicas indeseables de la misma conocidas como reacciones del despertar.

Esta no es empleada como agente anestésico único debido a la aparición de fenómenos excitatorios postanestésicos y respuesta simpaticomimética exagerada (1, 5, 6,7).

La adición de Ketamina como coinductor está justificado por su acción favorable sobre la analgesia al antagonizar los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) de aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato). Con ello se logra mejores condiciones clínicas perioperatorias y reducir la hiperalgesia por sensibilización central debido al acto quirúrgico y al uso del Tiopental sódico. (1, 7, 8,9)

En este trabajo se pretendió investigar los beneficios de la coinducción de Ketamina – Tiopental en dosis subterapéuticas. Los objetivos fundamentales del presente estudio comparativo fueron valorar la calidad anestésico-quirúrgica trabajando con dos grupos de 75 pacientes cada uno en los que se utilizó Tiopental como único inductor en uno y en otro, Tiopental asociado a Ketamina en Colectomías convencionales electiva y de urgencia. Motivó la realización del mismo el hecho de que la Ketamina es ampliamente utilizada en el ámbito de la práctica Anestesiológica, y sin embargo sufre el descrédito de una parte del mundo Médico, como así también de la opinión pública en general por mala información o desconocimiento de sus excelentes propiedades entre otras las analgésicas.

Se eligió las colecistectomías electivas y de urgencia por ser la operación quirúrgica más frecuentemente realizada en el momento de la confección de este estudio en el servicio de Cirugía General del Hospital Misericordia.

A continuación se detallará una reseña farmacológica de ambos inductores.

Reseña farmacológica

Barbitúricos

Durante más de 40 años, estos han sido fármacos indispensables en la práctica anestésica. Poseen una acción rápida y corta, cuando se administran correctamente, son seguros y eficaces. A pesar de que von Bayer sintetizó el Acido Barbitúrico en 1864, no se dispuso de un barbitúrico con actividad hipnótica hasta 1903. Sin embargo, los derivados introducidos no tuvieron impacto en anestesia porque su acción era prolongada y se iniciaba lentamente y además presentaban excitación. (10, 11,12) Al comienzo por no tener conocimiento de su farmacocinética llevó a su utilización para inducir y mantener la anestesia general; esto tuvo resultados desastrosos, con la aparición de hipotensión, largos períodos de sueño y muertes frecuentes. Luego Brodie et al y Price (13) (en 1960) aclararon que las dosis bajas no cesaban por metabolización del fármaco sino por redistribución desde el lugar de acción a otros tejidos corporales y durante la administración prolongada los tejidos de redistribución se aproximaban al equilibrio.

Tras la comprensión de su farmacocinética y de sus propiedades farmacológicas positivas (13,14), el Tiopental se convirtió en el fármaco de referencia para inducir la anestesia.

Química y formulación: Los Barbitúricos son derivados del Acido Barbitúrico o de su análogo 2-tio (es fundamentalmente un núcleo de Pirimidina). Son utilizados habitualmente en la inducción de la anestesia general; son los Tiobarbituratos, el Tiopental (el más usado y el empleado en este trabajo) y el Tiamilal. Las sales sódicas de estos fármacos se reconstituyen con cloruro sódico al 0,9% para producir soluciones al 2,5%. La acción tampón del carbonato sódico mantiene la alcalinidad moderada (pH entre 10 y 11) ya que una disminución del pH de estas soluciones lleva a su precipitación como ácidos libres; por lo tanto, no deberían reconstituirse con solución cristaloide de Ringer-Lactato y las soluciones reconstituidas no deberían mezclarse con soluciones ácidas de otros fármacos. Una vez

reconstituidas, las soluciones de Tiobarbituratos son estables 24 hs en aire ambiente y una semana en heladera entre 0 a 4°C (6)

Relación estructura-actividad: La actividad hipnótica de la molécula de ácido barbitúrico puede conseguirse añadiendo cadenas laterales a la molécula en el carbono 5. Mientras mayor la longitud de estas cadenas laterales, mayor es la potencia y la duración de acción de los derivados del Acido Barbitúrico; por dicha razón el Secobarbital y el Tiamilal son más potentes que el Pentobarbital y el Tiopental, respectivamente. Al reemplazar el átomo de oxígeno en posición 2 por un átomo de azufre, se obtiene un Barbitúrico con una acción más corta y de inicio más rápido; los Tiobarbitúricos –Tiopental y Tiamilal- tienen una acción más corta y un inicio más rápido que los análogos Oxibarbitúricos –Pentobarbital y Secobarbital-. Por lo tanto, cualquier modificación química que aumente la lipofilia de un barbitúrico hipnótico, aumenta tanto su potencia como la velocidad de inicio de la acción, a la vez que disminuye su duración (15)

Los isómeros levógiros (l) del Tiopental, Tiamilal, Pentobarbital y Secobarbital tienen una potencia doble que los isómeros dextrógiros (d), a pesar de que su acceso al SNC es similar. Estos Barbitúricos se han comercializado como mezclas racémicas. (16)

Mecanismo de acción: Actúan sobre el complejo receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA). El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC de los mamíferos. El receptor es un complejo oligomérico constituido por el receptor GABA y el canal iónico de cloro asociado a él, un receptor benzodiazepínico, un receptor barbitúrico y un lugar de unión de la picrotoxina. La activación del receptor GABA aumenta la conductancia del cloro, lo que hiperpolariza la neurona postsináptica y, por lo tanto, la inhibe. Los Barbitúricos incrementan e imitan la acción del GABA. (17)

Farmacocinética

Tras la administración EV, el Tiopental se mezcla rápidamente en un compartimiento sanguíneo central y se redistribuye por medio de la circulación sanguínea hacia los

tejidos corporales. Los tejidos con perfusión abundante y volumen pequeño, como el cerebro, alcanzan rápidamente el equilibrio con las elevadas concentraciones iniciales de Tiopental en sangre; Luego, las altas concentraciones en dichos tejidos y en plasma descienden rápidamente a medida que el fármaco se redistribuye por los grandes reservorios de tejidos menos perfundidos como el músculo; así finaliza el efecto de una dosis de inducción. La desaparición irreversible de Tiopental del organismo –la eliminación y el aclaramiento-, al igual que la captación en el tejido adiposo, es tan lenta en comparación con la distribución en otros tejidos que su contribución para finalizar el efecto de unas dosis de inducción es mínima. El $t_{1/2\beta}$ (de clearance) del Tiopental es de $11,6 \text{ hs} \pm 6,0 \text{ hs}$.

Cuando se administran dosis elevadas o infusiones continuas de Tiopental, la capacidad del tejido muscular para disolver el fármaco va disminuyendo progresivamente a medida que el tejido y el plasma se acercan al equilibrio. Por lo tanto, el cese de acción depende cada vez más de procesos más lentos, como la captación por parte del tejido adiposo y el clearance, lo que supone un efecto prolongado. El metabolismo ocurre en el hígado a metabolitos inactivos.

Farmacodinamia e indicaciones:

Variaciones de la dosis requerida:

La alteración más estudiada es la disminución de la dosis requerida relacionada con la edad. Según establecieron Wulfsohn y Joshi (18) que si la dosis de inducción del Tiopental se basa en la masa muscular más que en la masa corporal total, hay necesidad de ajustar la dosis según edad porque la proporción de masa muscular va disminuyendo al aumentar la edad. La finalización del efecto de una dosis de inducción de Tiopental debido a redistribución en el músculo concuerda con esta hipótesis. Lo mismo pasaría con el aumento aparente de la respuesta en los obesos y en las mujeres que puede corregirse si la dosis de inducción del Tiopental se basa en la masa muscular, que en estos pacientes representa una proporción menor de la masa corporal total. (19)

La constancia de las concentraciones plasmáticas de Tiopental al despertarse tras infusiones exponenciales de 0,8 a 2,6 g de Tiopental llevaron a Crankshaw et al. a concluir que no existe tolerancia aguda a este fármaco (20).

Inducción de la anestesia general

Fármacos y dosis:

Los barbitúricos ultracortos (ej. El Tiopental) continúan siendo uno de los fármacos más populares para inducir la anestesia porque lo hacen con rapidez y en forma agradable. Cuando se inyectan por vía IV, estos fármacos actúan en el tiempo de circulación del brazo-cerebro y presentan su efecto máximo al cabo de un minuto. (6) Puesto que los barbitúricos se redistribuyen rápidamente desde el cerebro hasta la masa muscular por su alta liposolubilidad, la duración del efecto a partir de una dosis única es de 5 a 8 minutos, con una vida media de redistribución de 2 a 5 minutos ($t_{1/2 \alpha}$).

La dosis habitual de inducción del Tiopental en adultos sanos es de 3 a 5 mg/kg EV, mientras que en niños se recomienda una dosis ligeramente superior, de 5 a 6 mg/kg y de 7 a 8 mg/kg para los recién nacidos. (21)

Tanto la premedicación del paciente como el estado general (estado físico ASA) pueden influir sobre la dosis total de Tiopental necesaria para inducir la anestesia.

Los pacientes premedicados geriátricos requieren una reducción de un 30 a un 35% de la dosis en comparación con los más jóvenes. Los pacientes con quemaduras o anemias graves, desnutrición, enfermedades oncológicas avanzadas, uremia, colitis ulcerosa u obstrucción intestinal, embriaguez aguda, hipovolemia o shock, requieren dosis inferiores de cualquier Barbitúrico. La hipotermia y la insuficiencia circulatoria enlentecen el tiempo de circulación y prolongan la inducción anestésica; por lo tanto, se requiere una dosis inferior de Barbitúrico y su efecto es mayor.

Efectos adversos y complicaciones:

Tras la inyección de un Barbitúrico puede aparecer una erupción urticariforme en tórax, cuello y cara que desaparece en minutos. Reacciones anafilactoides como pápulas, edema facial, broncoespasmo y shock sólo aparecen ocasionalmente. El tratamiento es sintomático con fluidoterapia, efedrina y adrenalina EV 10 mcg por vez.

El dolor tras la inyección tiene una incidencia del 1 al 2 % y sólo aparece en venas pequeñas de la mano. Si se extravasa el Tiopental al tejido celular subcutáneo se produce dolor, edema y eritema pudiendo llegar hasta la necrosis tisular, dependiendo de la concentración y volumen total. (22) Si se produce la inyección intraarterial de Tiobarbitúricos – principalmente en concentraciones superiores al 2,5%- aparece un espasmo arterial intenso ocasionando desde molestias, quemazón y/o dolor desde la zona de inyección hasta los dedos. Puede producir desde anestesia, edema y paresia en la mano hasta gangrena debido a su alta alcalinidad. Además del espasmo se produce una endarteritis química ocasionando trombosis arterial. El tratamiento para el espasmo y diluir el Barbitúrico consiste en inyectar Papaverina o Lidocaína al 1 % en arteria, y también bloqueo simpático de la extremidad superior; y para la trombosis es útil la Heparina EV. (23)

Durante la inducción puede producir movimientos excitatorios musculares como hipertonía, temblor o contracciones y efectos excitatorios sobre la respiración que desencadenan tos o hipo. La administración de Opiáceos o Atropina minimiza los efectos excitatorios. Dosis insuficiente de inducción también puede provocar respuestas excitatorias porque las áreas inhibitoras del cerebro son las primeras en deprimirse.

Porfiria: El uso de Barbitúricos está absolutamente contraindicado en pacientes con Porfiria aguda intermitente, Variegata y Coproporfiria hereditaria debido a que los mismos aumentan la síntesis de porfirinas precipitando una crisis aguda de Porfiria produciendo parálisis o la muerte.(6)

Efectos específicos sobre la función de los órganos

SNC: A concentraciones subanestésicas, los barbitúricos pueden ser hiperalgésicos, ocasionando signos clínicos de taquicardia, hipertensión, diaforesis, lagrimeo y taquipnea hasta que se controla el dolor. (22)

El tiopental produce depresión del electroencefalograma (EEG) dependiente de la dosis. El patrón alfa de vigilia evoluciona hacia ondas delta y theta, de mayor amplitud y frecuencia más lenta hasta su supresión y, finalmente, un EEG plano. El EEG plano puede mantenerse con una infusión continua de Tiopental (4mg/kg/h). Se produce una depresión del consumo metabólico cerebral del oxígeno (CMRO₂) dependiente de la dosis que llega a un máximo del 55 % cuando el EEG se aplanan. Además, existe una reducción paralela del flujo sanguíneo cerebral, de la presión intracraneal (PIC) y de la presión intraocular (PIO); esto es beneficioso en neuro-anestesia y neuro-intensivismo.

Respiratorio: Producen depresión respiratoria central; dosis dependiente, la velocidad de inyección y del tipo de premedicación; pudiendo llegar hasta producir apnea. A pesar de que la respiración vuelve a la normalidad en pocos minutos, la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia se mantiene deprimida durante más tiempo. Los Barbitúricos producen disminución de frecuencia respiratoria y del volumen corriente dosis-dependiente, llevando a una apnea de 30-90 segundos post-inducción.

Tras la inducción anestésica, la incidencia de hipersialorrea es baja y el broncoespasmo o el laringoespasmo todavía es menor: por lo tanto es seguro en pacientes asmáticos, pero no producen broncodilatación como la ketamina.

Cardiovascular: El efecto predominante es la venodilatación y, en menor medida, la disminución de la contractilidad miocárdica dosis-dependiente (23); por ende, esto lleva a una disminución del volumen minuto cardíaco (VMC) a pesar de que la frecuencia cardíaca (FC) aumenta por barorreflejo. Los Barbitúricos no producen arritmia ni modifican la resis-

tencia vascular sistémica ni sensibilizan el corazón a las catecolaminas. Deben ser usados con precaución en aquellos pacientes en los que una frecuencia cardíaca elevada o una reducción de la precarga podrían ser perjudiciales; por ejemplo, taponamiento cardíaco, isquemia miocárdica, hipovolemia, insuficiencia cardíaca. La hipotensión es mayor en los hipertensos que en los pacientes normotensos. (24)

Efectos gastrointestinales, renales y hepáticos: La hipoproteïnemia de los enfermos con lesiones hepáticas o renales da lugar a una mayor fracción libre de Tiopental que en los pacientes normales. Por lo tanto, en estos los pacientes la dosis de inducción debería inyectarse a una velocidad más alta, la recuperación puede ser más rápida y tendría que disminuirse la dosis de mantenimiento entre un 50 a 75 %. En pacientes con insuficiencia hepática una determinada dosis puede tener un efecto más prolongado. El Tiopental puede disminuir la diuresis porque reduce el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

Efectos endócrino-metabólicos: La pérdida de calor es por la vasodilatación cutánea y del músculo que puede ocasionar escalofríos en el postoperatorio. El Tiopental disminuye las concentraciones plasmáticas de cortisol, pero no evita la estimulación de la corteza suprarrenal por el stress quirúrgico. Los dos tiobarbitúricos desencadenan una histaminoliberación relacionada con la dosis pero sin relevancia clínica. (25)

Interacciones farmacológicas

La administración de Barbitúricos a pacientes que están tomando otros depresores del SNC, como etanol, antihistamínicos, o inhibidores de la monoaminoxidasa, produce mayor depresión central que cuando se administran solos.

La administración concomitante de 5,6 mg/kg de Aminofilina reduce la profundidad y la duración del efecto sedante producido por el Tiopental. (26)

Recuperación:

Esta es rápida tras la mayoría de las pautas anestésicas de los barbitúricos EV.

La recuperación clínica es más rápida en voluntarios que han recibido una dosis única de Metohexital (2 mg/Kg) que en aquellos que han recibido Tiopental (6 mg/kg), pero la capacidad de conducir un vehículo motorizado permanece alterada durante 8 hs con el Metohexital y durante 6 hs con el Tiopental.

Actualmente no se conoce ningún antagonista específico para tratar la sobredosis por barbitúricos; se realiza tratamiento de soporte manteniendo la permeabilidad de la vía aérea, ventilación mecánica y soporte hemodinámico de ser necesario.

Fenciclidinas: Ketamina

La Fenciclidina fue el primer fármaco de este grupo utilizado en anestesia. La sintetizó Maddox siendo introducida en terapéutica en 1958. Aunque se demostró que la Fenciclidina es útil en anestesia, producía efectos adversos psicológicos inaceptables como alucinaciones y delirios durante el período de recuperación postanestésica. La Ketamina la sintetizó Stevens en 1962 y Corssen y Domino la administraron por primera vez al hombre en 1965. (27) Fue escogida entre 200 derivados de la Fenciclidina y se introdujo en clínica en 1970. La Ketamina es única entre el resto de los anestésicos porque no deprime el sistema cardiovascular ni el respiratorio; y a diferencia del resto de los agentes de inducción posee un efecto analgésico significativo. Presenta algunos de los efectos indeseables psicológicos descritos para otras Fenciclidinas.

Características fisicoquímicas: La Ketamina se prepara como solución ligeramente ácida (pH: 3,5 a 5,5) en concentraciones de 10, 50 y 100 mg/ml como sal clorhidrato y es isotónico con cloruro de sodio al 0,9%. Esta es incompatible con barbitúricos originando precipitación. (6) La molécula tiene un centro quiral y, por lo tanto, tiene 2 esteroisómeros o enantiómeros; la preparación comercial consiste en una mezcla racémica en partes iguales.

Los estudios muestran que la forma dextro proporcionan anestesia y analgesia más eficaz, sueños relativamente agradables, sin delirio ni alucinaciones. (28)

Metabolismo:

La Ketamina es metabolizada por las enzimas microsomaes hepáticas siendo la principal vía la N-desmetilación formando la Nor-Ketamina (metabolito 1). Luego se conjugan a derivados glucurónidos hidrosolubles que se eliminan por orina, excretándose por esta vía el 91% (por bilis sólo el 3%). La Norketamina tiene un 20 a 30 % de actividad que la Ketamina.

Farmacocinética:

Se ha evaluado la farmacocinética de la Ketamina tras la administración en bolo de dosis anestésicas (2 a 2,5 mg/kg), subanestésicas (0,25 mg/kg) y tras la infusión continua (nivel plasmático 2000 ng/ml) (29). Para cualquier dosis, la desaparición plasmática de la Ketamina corresponde a un modelo bicompartimental. Tras la administración EV, la vida media de redistribución es de 10 a 15 minutos ($t_{1/2\alpha}$) por su liposolubilidad y el $t_{1/2\beta}$ (de clearance) de la Ketamina es de 3 hs debido a su alto clearance.

Mecanismo de acción:

La Ketamina es un fármaco de disociación, donde el paciente no parece estar anestesiado sino más bien desconectado de su ambiente. Al parecer se bloquean las vías de asociación en la corteza, el tálamo, los sistemas neocorticales de proyección y el sistema reticular activador bulbar. A sí mismo, la Ketamina estimula otras áreas como el sistema límbico y el hipocampo. La disociación se caracteriza por supresión auditiva y somatosensorial, mientras se activa el sistema límbico, lo que permite que responda la corteza visual.

Farmacodinamia:

SNC: La Ketamina produce inconsciencia dosis-dependiente y analgesia. El estado anestésico se ha denominado anestesia disociativa; ya que los pacientes parecen estar en un estado cataléptico o inconsciente, a diferencia de otros tipos de anestesia que recuerdan al sueño normal. Los pacientes anestesiados con Ketamina presentan analgesia profunda, pero mantienen sus ojos abiertos y conservan muchos reflejos. Los reflejos corneal, de tos, nauseoso y de la deglución pueden estar presentes, pero no hay que considerarlos protectores además no hay recuerdo de la cirugía. Debido a que la Ketamina posee un bajo peso molecular, un pKa cercano al pH fisiológico y alta liposolubilidad atraviesa la barrera hematoencefálica con rapidez, comenzando a actuar en tiempo brazo-cerebro: a los 30 segundos con pico de acción al minuto. La ketamina ocasiona midriasis y nistagmus, lagrimeo y salivación, hipertonia muscular y movimientos coordinados, pero sin sentido, de miembros y cabeza. Además, la amnesia retrógrada es mínima y la anterógrada dura luego de una dosis de inducción aproximadamente 1 a 2 hs.

La duración de la anestesia con Ketamina tras la administración de una dosis anestésica de 2 mg/kg EV es de 10 a 15 minutos y la orientación total de persona, se recupera en 15 a 30 minutos.

La duración depende de la dosis; dosis superiores producen una anestesia más prolongada y la utilización conjunta de otros anestésicos prolongará también la duración. El efecto final de una dosis de carga aislada de Ketamina se debe a la redistribución del fármaco desde los tejidos bien perfundidos a los menos perfundidos. La analgesia se produce a niveles sanguíneos inferiores que la anestesia, con un nivel plasmático 0,1 mcg/ml o superior. Esto significa que existe un período considerable de analgesia postoperatoria tras la anestesia general con Ketamina (aproximadamente 40 a 120 minutos) y que pueden utilizarse dosis subanestésicas para producir analgesia. (1)

El lugar fundamental de acción de la Ketamina sobre el SNC parece ser el sistema de proyecciones tálamo-neocorticales, deprimiendo las áreas de asociación en la corteza y el tálamo, y estimulando el sistema límbico; todo lo cual lleva a la desorganización funcional.

El efecto analgésico es muy profundo actuando a diferentes niveles: deprime la transmisión nociceptiva en la formación reticular bulbar medial, ocupa receptores opioides sigma en el SNC (principalmente a nivel de la sustancia gris periacueductal), suprime la actividad de las láminas I y V del asta dorsal de la médula y antagoniza en forma no competitiva el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). La ketamina aumenta el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) un 60 a 80% y la presión intracraneal (PIC) hasta 25 cmH₂O que se normaliza en 20-30 minutos. Este aumento del FSC se debería a vasodilatación cerebral. Además, aumenta el consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO₂) un 15-20% debido a sus efectos excitadores sobre el SNC. Este incremento del CMRO₂ y del FSC puede bloquearse utilizando Tiopental o Benzodiazepinas.

La Ketamina produce reacciones psicológicas indeseables al emerger de la anestesia durante la primera hora llamadas reacciones de emergencia: sueños vívidos, sensaciones extracorporales e ilusiones. Esto se debería a la depresión de los núcleos de relevo auditivo y visual inducida por la Ketamina, originando una interpretación errónea de los estímulos auditivos y visuales. Su incidencia oscila desde un 3-5 % hasta el 30% cuando la Ketamina es el principal anestésico. Los factores que influyen son la dosis (más de 2 mg/kg), la edad (menos en niños), sexo (más en mujeres), susceptibilidad psicológica y fármacos concomitantes; las Benzodiazepinas, Droperidol, Propofol y Barbitúricos de acción corta previenen y/o tratan las reacciones de emergencia, principalmente el Midazolam. (6)

Respiratorio:

La Ketamina produce una disminución mínima y transitoria (1 a 3 minutos) de la ventilación minuto, no alterando la respuesta al dióxido de carbono, tras la administración en bolo de una dosis anestésica (2 mg/kg EV). Dosis muy elevadas pueden producir apnea. Sin embargo, si se utilizan sedantes o fármacos anestésicos adyuvantes, puede producirse depresión respiratoria. La Ketamina es única entre los fármacos anestésicos porque conserva el tono de los músculos esqueléticos, incluido los respiratorios.

Esta droga es un relajante del músculo liso bronquial por acción directa e indirecta por la respuesta simpaticomimética, mejorando la distensibilidad pulmonar en pacientes con broncoespasmo. Por ello se ha utilizado para tratar el estado asmático refractario al tratamiento convencional. Además, tiene acción antihistamínica.

Cardiovascular:

Lo estimula, incrementando la tensión arterial (TA), la frecuencia cardíaca (FC) y el gasto cardíaco (GC). Esto incrementa el trabajo y el consumo de oxígeno miocárdico. Las modificaciones hemodinámicas no se relacionan con la dosis de Ketamina (se presentan por igual a baja como alta dosis), se presentan tanto en pacientes sanos como con cardiopatías y, además, la segunda dosis produce efectos hemodinámicos menores o incluso opuestos a los de la primera dosis. El efecto máximo se observa 3 a 4 minutos después de la inducción y a continuación remite.

A nivel del músculo liso vascular produce dilatación directa, estableciendo un equilibrio con la vasoconstricción por estimulación simpática; en personas sanas predomina la vasoconstricción simpática. A nivel de la circulación pulmonar, se produce un incremento de la resistencia vascular de un 40%, con un aumento pasajero del 20% de shunt intrapulmonar.

El mecanismo por el cual la ketamina estimula el sistema circulatorio sigue siendo poco conocido. Parece ser un mecanismo central de estimulación del sistema simpático (SNS) con bloqueo de recaptación de noradrenalina (NA) elevándose sus niveles plasmáticos al doble; y que puede bloquearse con Barbitúricos, y Benzodiazepinas ; por lo que se usan para evitar este efecto. In vitro la Ketamina posee efectos inotrópicos negativos. Por ende, si el paciente tiene agotadas sus reservas de catecolaminas o bien se halla bloqueado el S.N.S. (ej: bloqueo epidural total) se producirá depresión cardíaca e hipotensión. (6)

Otras Acciones: A nivel uterino tiene una acción tipo oxitócico aumentando el tono basal del 20 al 50% con dosis de 1 a 2 mg/kg EV, que pueden llevar a puntuación de Apgar bajos. Pero a dosis bajas de 0,2 a 0,5 mg/kg EV no trae consecuencias para la madre y el recién nacido. (30)

En la unión neuromuscular el efecto es dosis dependiente; a dosis bajas hay cierta facilitación, mientras que a altas dosis se bloquea. Clínicamente la Ketamina aumenta la duración de acción de la Succinilcolina y de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes; además, reduce la frecuencia y gravedad de las fasciculaciones evitando Hiperpotasemia. No desencadena Porfiria ni hipertermia maligna por lo que puede ser utilizada en Porfirias y Miopatías.

INDICACIONES

La Ketamina ocupa un lugar importante en anestesiología cuando su actividad simpaticomimética y broncodilatadora están indicadas durante la inducción anestésica. Su uso se halla limitado por las reacciones de emergencia.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

Los pacientes de alto riesgo ASA (American Society of Anesthesiology) mayor de 3 con trastornos de los sistemas respiratorio y cardiovascular (excluida la cardiopatía isquémica) constituyen la mayoría de los candidatos para la inducción con Ketamina (ej: hipovolemia, neumopatía broncoespática, taponamiento cardíaco, pericarditis constrictiva, shock séptico, cardiopatías congénitas con shunt derecha a izquierda etc). (31) Hay que tener precaución con aquellas situaciones como traumatismo o Sepsis que provocan una depleción de los depósitos de catecolaminas y debido al efecto depresor miocárdico intrínseco de la Ketamina, hay que usarla pero con reposición de volemia previa. Esta droga es segura para usar en pacientes susceptibles de hipertermia maligna.

Su uso como inductor en anestesia obstétrica es seguro. Comparado con Tiopental, no produjo cambios diferentes en tensión arterial, frecuencia cardiaca ni en los resultados neonatológicos (Apgar y gases en sangre umbilical).

En estados asmáticos y alérgicos la Ketamina es el fármaco de elección para la inducción; alivia el broncoespasmo, dilata el árbol bronquial y antagoniza la histamina; es eficaz en el tratamiento del estado asmático utilizándose una dosis de carga de 50 mg EV y luego mantenimiento a 3 mg/kg/h por 6 a 12 hs.

Se ha utilizado Ketamina a dosis bajas como analgésico tras la cirugía torácica, debido a que su falta de propiedades depresoras respiratorias y su equianalgia con opioides la convierten en el analgésico de tercera elección después de los AINEs y opioides, cuando ellos están contraindicados o hay que complementarlos. Para el dolor postoperatorio se puede usar por vía epidural siendo un analgésico eficaz, de acción segmentaria, actuando sobre los receptores opioideos μ , δ y κ en el asta posterior de la médula espinal.

(32)

Sedación:

La ketamina se usa para sedación y analgesia especialmente en niños en procedimientos fuera del quirófano (cateterismos, radioterapia, estudios radiológicos, etc.), ya que estos sufren menos reacciones de emergencia que los adultos.

Para curaciones en quemados adultos o niños se usa dosis subanestésicas menores a 1 mg/kg EV combinada con Barbitúricos o Benzodiazepinas y un antisialogogo; permitiendo una recuperación rápida de la función normal.

Además, puede emplearse como complemento en anestesia general como así también en la loco-regional; en esta última previo al procedimiento o durante el mismo a dosis de 0,25 a 0,5 mg/kg EV complementándose con Diazepam (0,15 mg/kg EV) o Midazolam (30 a 50 mcg/kg EV).

Analgesia:

Los mecanismos generales los hemos visto en el tópico de SNC.

Aquí nos referiremos a los receptores del aminoácido excitatorio glutamato que son tres: NMDA (N-Metil-D-Aspartato), AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-ácido-propiónico-kainato) y subclase metabotrópico. Este aminoácido es un neurotransmisor importante en la transmisión nociceptiva y en la sensibilización central.

Un pequeño número de estudios controlados con antagonistas receptores NMDA han sugerido eficacia en diferentes dolores crónicos. (8) Para el uso crónico los datos de

estudios controlados son limitados pero se usa en la práctica para aquellos dolores refractarios. Las drogas usadas son Ketamina (con su metabolito: Norketamina), Dextrometorfano (con su metabolito activo: Dextrorfano).

La Ketamina ha sido usada como agente anestésico por más de tres décadas y su uso para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico es reciente, empleándose a dosis subanestésicas aprovechando su bloqueo no competitivo sobre receptor NMDA.

En cirugía para dolor intra y postoperatorio, los Anestesiólogos la usan asociados con Benzodiazepinas para disminuir o prevenir las reacciones psicomiméticas, pero Krystal et al han demostrado que Lorazepam empeora los efectos sedativos, amnésicos y de desmejoramiento de la atención con Ketamina EV y sólo parcialmente revierte la psicosis inducida por ketamina. La efectividad es mayor con Midazolam. (33)

Dosis y vías de administración:

Vías: EV, IM, oral y rectal. También sublingual e intranasal.

La dosis depende del efecto terapéutico deseado y de la vía de administración. La mayoría de los fármacos anestésicos, debido a sus efectos secundarios, requieren una reducción de la dosis en ancianos y enfermos graves.

Por vía EV el efecto comienza en 30 segundos y es máximo en 1 minuto; por vía IM comienza en unos 5 minutos y es máximo a los 20 minutos; y por vía oral una dosis de 3-10 mg/kg consigue un efecto sedante en 20 a 45 minutos.

El uso concomitante con Benzodiazepinas, Opioides o Barbitúricos permiten reducir la dosis de ketamina y mejorar la recuperación. (34)

Usos y dosis de Ketamina

Inducción de anestesia general.

Mantenimiento de anestesia general.

Sedación y analgesia.

Efectos secundarios

Reacciones de emergencia psicológicas.

Potenciación del bloqueo neuromuscular no despolarizante.

Depresión cardiovascular cuando están deplecionadas las catecolaminas.

Sialorrea, hipertonia muscular, mioclonías, elevación de PIC y PIO, nistagmus, blefaroespamo, diplopía.

Depresión respiratoria impredecible con dosis elevadas de Ketamina y premedicación a base de Opioides y Benzodiazepinas.

La Ketamina no proporciona anestesia ni analgesia visceral, por lo que no se recomienda usarla como anestésico único en cirugía torácica o abdominal.

Contraindicaciones

Pacientes con aumento de la PIO y lesiones abiertas oculares.

Pacientes con aumento de la PIC y masas intracraneales.

Como anestésico único en cardiopatía isquémica, aneurismas vasculares, insuficiencia cardíaca, cirugías viscerales o neurocirugías.

Enfermedades psiquiátricas, estudios neurológicos o antecedentes de reacciones adversas a la Ketamina.

Por vía subaracnoidea debido a la neurotoxicidad del clorobutanol.

Ventajas

Acción antihistamínica.

Buen efecto analgésico.

Proporciona estabilidad cardiovascular en estados de shock o hipotensión.

Seguro en hipertermia maligna y Porfiria.

Broncodilatación.

Amnesia del procedimiento.

Útil para inducción, secuencia rápida de intubación y en cesáreas.

Reduce las fasciculaciones por succinilcolina.

El objetivo de este trabajo fue disminuir en la co-inducción la dosis de ambos inductores (Ketamina-Tiopental) enfocando su impacto en la analgesia posoperatoria, comparado con el Tiopental Sódico como único inductor, lo cual se realizó en forma prospectiva y comparativa. Y al hecho de que la Ketamina forma parte del arsenal terapéutico diario del médico Anestesiólogo, en contraste al desconocimiento de la droga en los medios de comunicación y entre algunos profesionales médicos no especializados en el área de la Anestesiología o Farmacología.(35)

HIPÓTESIS

La hipótesis es que el uso asociado de Tiopental sódico con Ketamina en la inducción de la anestesia general puede ser superior al uso de Tiopental como único agente, proporcionando excelente analgesia perioperatoria con estabilidad hemodinámica, y aceptables condiciones anestésicas en el intraoperatorio.

OBJETIVOS

GENERAL

Demostrar que la asociación de ambos inductores en la inducción anestésica mejora la analgesia postoperatoria.

ESPECIFICOS

1. Valorar los efectos hemodinámicos en el intraoperatorio y U.C.P.A (Unidad de cuidados post-anestésicos).
2. Evaluar clínicamente la analgesia en el posoperatorio mediante la E.V.N (Escala Visual Numérica) (36) el tiempo de analgesia y el consumo total de Morfina en U.C.P.A.
3. Registrar clínicamente la incidencia de las reacciones adversas.

Capítulo 2
MATERIALES Y METODOS

Se siguió los lineamientos de la declaración de Helsinki, Finlandia, de la Asociación Médica Mundial (1964); revisada y enmendada por la 55ª Asamblea General de Tokio 2004. (37)

El lugar de realización fue el Hospital Misericordia de Córdoba, institución polivalente, que cuenta con un servicio de cirugía general que aborda principalmente los procesos abdominales con una importante casuística de colecistectomías.

El protocolo se presentó y fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación en Salud (C.I.E.I.S) del hospital, según normas vigentes al momento en la Provincia de Córdoba.

a. Población

150 pacientes, ASA (38) 1 y 2 divididos en dos grupos de 75 casos cada uno: Grupo T, Tiopental sódico (TPS) y Grupo K, TPS asociado con Ketamina; en Colecistectomías electivas y de urgencia.

Criterios de Exclusión: Se excluyó de este trabajo a los siguientes pacientes:

1. Menores de 18 años y mayores de 60 años.
2. Pacientes con intolerancia a las drogas empleadas en el trabajo.
3. Pacientes que recibieran opioides y/o depresores del SNC por vía sistémica.
4. Pacientes con cualquier otra patología que impida la correcta valoración de sus efectos clínicos y de las reacciones adversas. (Oligofrenia, trastornos psiquiátricos, etc.)
5. Pacientes con cualquier patología que contraindique el uso de alguna de estas drogas.
6. Negativa del paciente a participar del estudio.
7. Pacientes ASA 3, 4,5.
9. Pacientes embarazadas.

Criterios de Inclusión: Todos los pacientes a quienes se les realizaron colecistectomía electiva o de urgencia por litiasis vesicular que no estén englobados dentro de los criterios de exclusión.

b. Metodología

Se realizó un estudio experimental prospectivo doble ciego fase III ya que las drogas utilizadas han pasado las fases I y II respectivamente y hace años se utilizan en humanos en Anestesiología.

Estudio de investigación clínica estadístico-prospectivo, doble ciego, el Médico que realizo la inyección de la inducción fue diferente al evaluador, Randomizado al azar.

Se realizó consentimiento informado al paciente con firma de testigo, previa explicación de la técnica a implementar.

Grupo T: Tiopental Sódico: 5 mg/kg EV

Grupo K: Tiopental Sódico: 2 mg/kg mas Ketamina 0,8 mg/kg. EV

Se realizó reconocimiento Clínico- Anestésico previo al acto operatorio. Se valoró signos vitales (SV): Frecuencia cardíaca (FC), Tensión arterial sistólica y (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en mmHg mediante monitoreo automático no invasivo, Temperatura (T°), Frecuencia respiratoria (FR), Saturación parcial de oxígeno en % por pulsioximetría (Sat.p O₂), teleespirada de dióxido de carbono en mmHg por capnografía (EtCO₂) y monitoreo cardíaco intraoperatorio por Cardioscopía. Se tomó línea venosa con cánula intravenosa 18 G.

Al ingreso a quirófano y durante el posoperatorio en sala de recuperación se monitorizó con cardioscopía, pulsioximetría, capnografía, T.A.N.I. (tensión arterial no invasiva)

Se administró O₂ (4 litros/minuto) con cánula nasal para preoxigenación durante

5 minutos; Metoclopramida EV 10 mg e hidratación de reposición del ayuno preoperatorio según fórmula de Holliday 4-2-1(39).

Analgesia preventiva (2) con Ketorolac 1 mg/kg, luego, se procedió a realizar sedo-analgesia (40) con Fentanilo 2 mcg/kg EV y Midazolam 0,04 mg/kg EV y a los 2 min desfasciculación (7) para prevenir las fasciculaciones por la administración posterior de Succinilcolina con Pancuronio 0,01 mg /Kg EV; a los 2 min se inyectó Ketamina y/o TPS según el grupo. Al llegar el paciente al estado de inconsciencia sin reflejo palpebral se procedió a administrar Succinilcolina 1 mg/Kg EV y a realizar la intubación orotraqueal con tubo endotraqueal de baja presión según tamaño correspondiente.

Mantenimiento con Sevoflurano a C.A.M. (41) (concentración alveolar mínima) de 1 y Pancuronio suplementario a 0,03 mg/Kg y de rescate según relajación muscular, valorada por criterios clínicos.

La analgesia intraoperatoria se realizó con Fentanilo 2 a 5 mcg/kg EV según necesidad del paciente.

Se ventiló en modalidad ventilación mandatoria controlada (CMV), FR a 10 por min, VT (volumen tidal) 8 ml/Kg, a bajo flujo 1 lit. /min en sistema circular semicerrado.

Se consideró Bradicardia (FC < 60 por minuto) Taquicardia (FC > 100 por minuto) Hipotensión (TAS < 100 mmHg o al 30% de las cifras basales y TAD < 50mmHg o al 30 % de las cifra basal) Hipertensión (TAS =140 mmHg o de la TAD=90 mmHg y finalmente Oliguria por debajo de 0,5 ml/Kg/hr.

En caso de Hipotensión se corrigió con carga hídrica de Solución Fisiológica y/o Efedrina 5 a 10 mg EV por vez titulable; y ante Bradicardia se realizará Atropina 0.5 mg EV.

Se registraron los siguientes momentos: preinducción; y postinducción; 30'; 60' y al finalizar el acto operatorio para registro de estado hemodinamico, y plano anestésico. Paciente salió del quirófano con valoración de recuperación según escala de Aldrete. (42) Escala de puntuación post-anestésica, utilizada para el alta del paciente de quirófano y de sala de recuperación post-anestésica, en donde se valora la movilidad de los miembros, la

saturación de oxígeno, los valores de Tensión arterial, el estado de conciencia, la mecánica de la respiración.

En la unidad de cuidados postanestésicos (U.C.P.A.) se evaluó analgesia a través de la escala verbal numérica (EVN) Con una escala de 0-10 en donde 0 es nada de dolor y 10 es el dolor máximo referido por el paciente, en los tiempos 0, 30, 60 y 120 min. Se realizó analgesia postoperatoria con morfina 0,05^a 0,08 mg EV si la EVN fue > 3 y si no cedió en 5' se titula hasta en dos oportunidades con 0,03mg/kg. Si aún así no cedió se evaluó la posibilidad de un problema quirúrgico. (43,44)

c. Evaluación

Se registró tiempo quirúrgico, anestésico y analgésico, estado hemodinámico en el intraoperatorio y U.C.P.A.

Se valoró el sistema respiratorio a través de Sat.pO₂, EtCO₂, FR; esta última en recuperación. Se consideró depresión respiratoria a disminución de FR por debajo de 8 ventilaciones por minuto y saturación de O₂ inferior a 94%.(45)

Tiempo anestésico es el período desde la inyección de Fentanilo preintubación hasta la salida del paciente del quirófano.

Tiempo de analgesia es el período desde la administración del Fentanilo preintubación hasta que el paciente manifieste dolor con EVN > 3 requiriendo una primera dosis de analgésico opioide.

Tiempo quirúrgico es el periodo comprendido entre la incisión en piel y el cierre completo de la misma.

Se definió como efecto adverso a todo evento desfavorable no intencional (por ejemplo signos y síntomas) asociado con la administración de las drogas en estudio, otras drogas o con la técnica durante el intraoperatorio y postoperatorio.

d) Análisis estadístico

Los datos serán comparados estadísticamente usando EL TEST DE STUDENT para muestras independientes varianzas homogéneas o no, según corresponda. Para decidir esto se realizarán pruebas previas de homogeneidad de varianzas (PRUEBA F). Las diferencias se considerarán estadísticamente significantes en $p < 0,05$. Los resultados serán expresados como media (\pm EE de la media) y en porcentajes. Se utilizó la prueba del χ^2 (chi cuadrado) para la significancia estadísticas en las diferencias encontradas en las dos muestras.

Capítulo 3

RESULTADOS

El estudio minucioso de la casuística de este trabajo, nos permite elaborar las siguientes tablas y gráficos expuestos a continuación, los resultados obtenidos permiten obtener conclusiones respecto del objetivo propuesto en esta investigación.

Los datos antropométricos de los casos estudiados se expresan media y error estándar, en la tabla 1 se observa que no existen diferencias significativas para los parámetros analizados (tabla I).

Tabla I. Distribución de la muestra según datos antropométricos

Datos	Grupo K (n=75)		Grupo T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
Peso (Kg.)	75,89	2,08	73,87	2,68	0,302
Edad (años)	41,77	2,17	40,20	2,09	0,367
Altura (mt.)	1,66	0,01	1,65	0,01	0,577

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; kg.: kilogramos; mt.: metros. N: 150

La distribución según sexo muestra una leve prevalencia de mujeres en ambos grupos estudiados (figura 1).

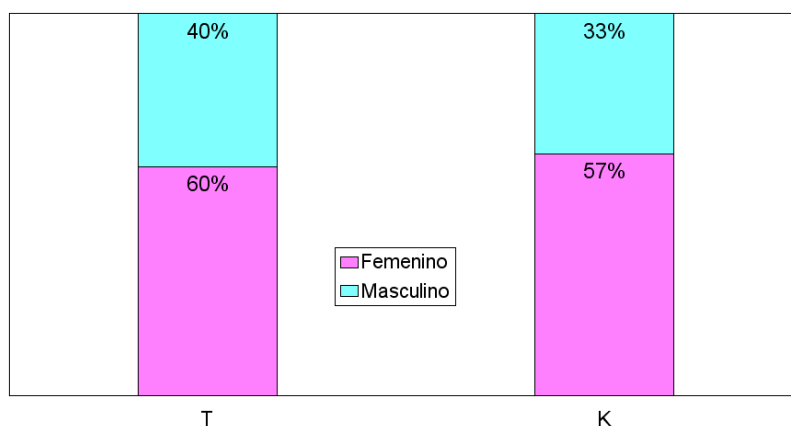


Figura 1: distribución de la muestra según sexo, por observación directa, los valores se expresan en porcentajes. Referencias: fem: femenino; masc: masculino; K: Ketamina; T: Tiopental sódico. N: 150

La distribución según el score ASA muestra mayor cantidad de casos para el grado I (Tabla II).

Tabla II. Distribución de la muestra según score ASA

	GRUPO K (n=75)		GRUPO T (n=75)		Totales (n=150)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
I	46	61,30	48	64,00	94	62,70
II	29	38,70	27	36,00	56	37,30

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; I: score ASA I; II: score ASA II; los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. N: 150

Al cuantificar los casos según la distribución de cirugías en programadas y de urgencia, se observa una amplia mayoría de casos programados (figura 2).

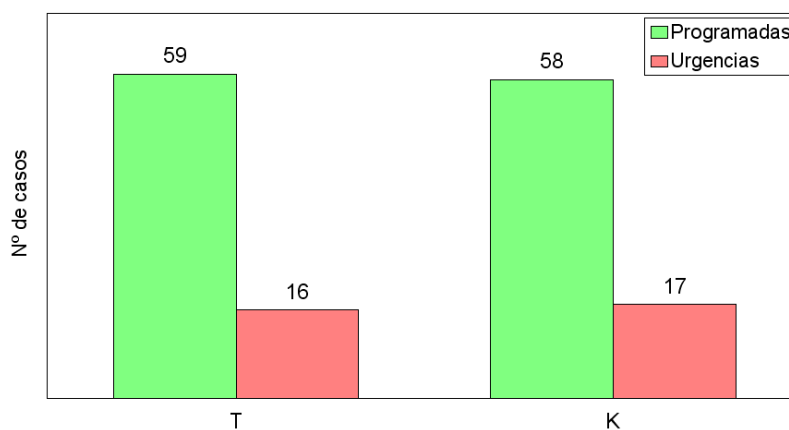


Figura 2- distribución de la muestra según el número de pacientes con cirugía electiva y de urgencia, por observación directa. Los valores se expresan en frecuencias de pacientes. Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; N: 150

Los resultados de cuantificar los antecedentes patológicos previos a la cirugía se observan en la Tabla III, los más frecuentes fueron tabaquismo (24%) e hipertensión arterial (17,3%) seguidos de hipotiroidismo (8%) y diabetes (6,7%).

Tabla III - antecedentes patológicos

	GRUPO T		GRUPO K	
	(n)	%	(n)	%
Alergia	3	4,0	2	2,%
Diabetes	5	6,7	3	4,%
Tabaco	18	24,0	19	25,3
Hiperlipemia	2	2,7	2	2,7
Hipotiroidismo	6	8,0	5	6,7
Asma	4	5,3	4	5,3
Arritmia (EV)	4	5,3	4	5,3
Obesidad	4	5,3	3	4,0
HTA	13	17,3	15	20,0
EPOC	2	2,7	3	4,0

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; EV: extrasístoles ventriculares; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. N: 150

Los hallazgos en relación a la variación hemodinámica y respiratoria en los distintos tiempos del acto quirúrgico se muestran en las Tablas IV al VIII, sólo se hallaron valores estadísticamente significativos para TAS a los 60' (tabla VII) y FC al final del acto operatorio (tabla VIII).

Tabla IV - Hemodinamia Preinducción

Datos	Grupo K (n=75)		Grupo T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	135,20	2,47	137,11	2,60	0,358
TAD	81,93	1,42	82,32	1,55	0,751
TAM	99,69	1,53	100,58	1,67	0,496
FC	76,05	1,77	77,61	2,20	0,339
FR	17,40	0,64	17,32	0,59	0,874
spO₂	97,53	0,34	98,05	0,72	0,257

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

Tabla V –Hemodinamia Post-inducción – 10´

Datos	Grupo K (n=75)		Grupo T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	127,91	2,71	128,28	2,88	0,870
TAD	78,23	1,84	78,80	2,55	0,753
TAM	94,79	1,90	95,29	2,54	0,783
FC	85,45	2,20	85,79	2,59	0,865
CO ₂ et	28,57	0,82	29,01	0,92	0,537
spO ₂	98,68	0,14	98,60	0,14	0,496

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

TABLA VI – Hemodinamia intraoperatorio – 30´

Datos	Grupo K (n=75)		Grupo T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	131,09	2,31	133,13	2,43	0,293
TAD	82,57	1,98	82,43	2,07	0,929
TAM	98,75	1,96	99,33	1,99	0,719
FC	83,76	2,28	85,68	2,67	0,345
CO ₂ et	28,36	0,86	28,24	0,96	0,876
spO ₂	98,79	0,13	98,61	0,12	0,080

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

Tabla VII – Hemodinamia intraoperatoria 60'

Datos	Grupo K (n=75)		Grupo T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	123,97	2,13	127,74	2,45	0,047
TAD	77,59	1,74	77,50	2,24	0,958
TAM	93,05	1,66	94,25	2,08	0,438
FC	81,31	1,89	83,20	2,20	0,261
CO ₂ et	27,75	0,72	27,50	0,74	0,681
spO ₂	98,81	0,15	98,61	0,21	0,164

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

TABLA VIII – Hemodinamia fin del acto operatorio

Datos	Grupo K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	132,93	2,56	133,34	2,54	0,847
TAD	80,76	1,77	81,00	2,09	0,880
TAM	98,15	1,90	98,45	2,11	0,858
FC	83,37	2,12	87,15	2,50	0,049
FR	17,67	0,76	18,14	0,65	0,419
spO ₂	98,09	0,31	97,73	0,34	0,172

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

La valoración de casos según el score de Aldrete al finalizar la cirugía muestra que con el aumento del puntaje crece la prevalencia de casos en el grupo K y que el puntaje 9 predomina en el grupo T (figura 3).

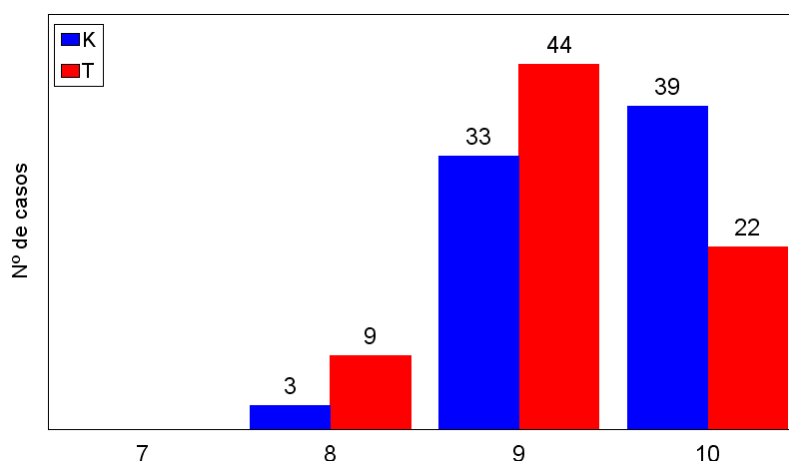


Figura 3- distribución de la muestra según el score Aldrete al finalizar la cirugía. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico. N: 150

Al valorar la recuperación anestésica hallamos valores significativos para TAS y TAM al ingreso de la recuperación (tabla IX), TAD y TAM a los 30' (tabla X), y FC a los 60' (tabla XI),

TABLA IX Hemodinamia al Ingreso a recuperación post-anestésica.

Datos	K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	130,72	2,28	139,00	2,96	0,000
TAD	80,05	1,55	81,97	1,65	0,145
TAM	96,94	1,51	100,98	1,78	0,003
FC	79,93	2,16	82,65	2,30	0,139
FR	17,55	0,68	17,34	0,65	0,703
spO ₂	97,83	0,34	97,69	0,46	0,678

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias \pm error estándar. Se considera como significativo un valor $<0,05$ para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

TABLA X – Hemodinamia 30 ´ en recuperación post-anestésica

Datos	K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	129,65	2,02	131,66	2,27	0,255
TAD	77,60	1,59	80,42	1,34	0,021
TAM	94,95	1,48	97,50	1,51	0,040
FC	76,75	2,07	78,31	2,47	0,403
FR	17,19	0,66	17,18	0,60	0,983
SPO ₂	97,83	0,34	97,69	0,46	0,678

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

TABLA XI – Hemodinamia 60 ´ en recuperación post-anestésica

Datos	K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	127,69	2,22	129,36	2,64	0,404
TAD	78,89	1,29	78,58	1,49	0,784
TAM	95,16	1,31	95,51	1,61	0,771
FC	76,11	1,67	79,00	1,87	0,048
FR	17,07	0,63	17,01	0,62	0,917
SPO ₂	98,24	0,25	98,05	0,31	0,425

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias ± error estándar. Se considera como significativo un valor <0,05 para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

TABLA XII – Hemodinamia al alta de recuperación

Datos	K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
TAS	127,16	2,25	124,97	2,37	0,250
TAD	78,67	1,53	77,70	1,80	0,482
TAM	94,83	1,53	93,46	1,77	0,313
FC	75,43	1,79	77,27	1,72	0,202
FR	17,04	0,60	16,20	0,62	0,101
SPO ₂	98,44	0,21	98,27	0,24	0,357

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; spO₂: saturación parcial de oxígeno. Los valores se expresan en medias \pm error estándar. Se considera como significativo un valor $<0,05$ para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

La cuantificación de tiempos anestésicos, quirúrgicos, analgésico y diferencial referidos en minutos mostraron diferencias estadísticamente significativas, tabla XIII.

TABLA XIII- tiempos anestésicos, quirúrgicos, analgésico y diferencial referidos en minutos.

Datos	K (n=75)		T (n=75)		p
	Media	ES	Media	ES	
T. Anest	127,64	6,35	113,54	4,51	0,002
T. Quirur	109,97	5,96	97,20	4,41	0,003
T. Analg	194,64	12,00	143,54	7,52	0,0001
T. Difer.	67,13	9,71	29,73	7,01	0,0001

Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; ES: error estándar; T: tiempo; Anest: anestésico; Quirur: quirúrgico; Analg: analgesia; Difer: diferencias. Los valores se expresan en medias \pm error estándar. Se considera como significativo un valor $<0,05$ para las comparaciones entre grupos del estudio. N: 150

La distribución de casos según el score de Aldrete al finalizar la cirugía mostró valor 10 para la mayoría de casos en ambos grupos (K: 84% y T: 82,7%) (figura 4).

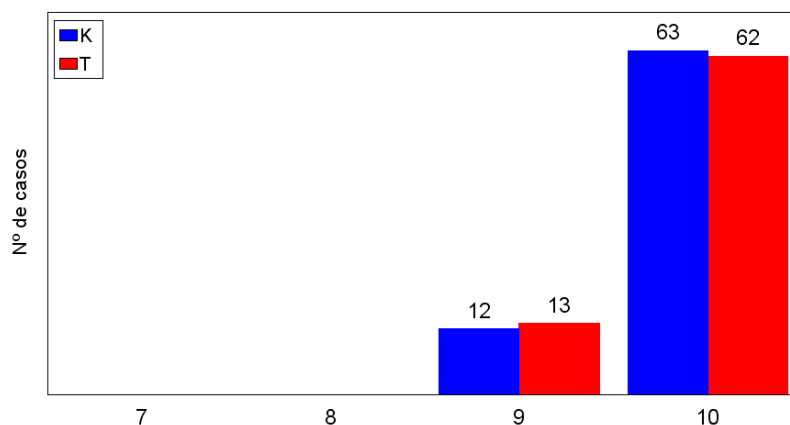


FIGURA 4- distribución de la muestra según el score Aldrete al finalizar la cirugía. Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico. N: 150

Considerando como el dolor posoperatorio máximo permitido un valor 3 en la escala visual numérica (EVN) se compararon ambos grupos y se pudo observar que las diferencias fueron estadísticamente significativas al ingreso a la unidad de cuidados post anestésicos (p 0,0001) a los 30' (p 0,0001) y a los 60' (p: 0,00921); y al comparar grupos (p 0,0092) (tabla XVI y figura 5).

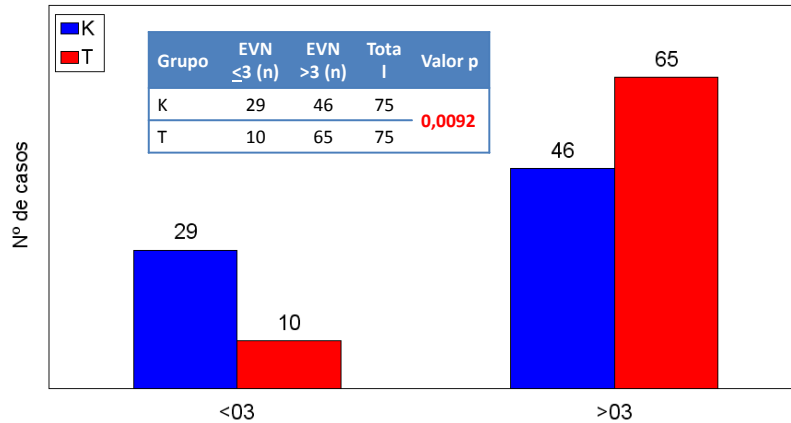
TABLA XIV - Escala visual numérica = 3

	K	T	P
INGRESO U.C.P.A.	76	48	0,0001
30'	70	34	0,0001
60'	70	56	0,00921
120' ALTA	90	84	0,2761

Los valores se expresan en porcentajes. Referencias: EVN: escala visual numérica; U.C.P.A.: unidad de cuidados post anestésicos; K: Ketamina; T: Tiopental sódico. N: 150

Cabe destacar que en ningún caso durante el momento posoperatorio tuvieron dolor de EVN >4.

TABLA XVI Y FIGURA 5



Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; EVN: escala visual numérica. N: 150

Con respecto a la dosis total de morfina utilizada en la sala de recuperación; el promedio en el grupo K fue de 3,12 mg (ES 0,59) y en el grupo T 6,15 mg (ES 0.67) obteniéndose una p altamente significativa (p: 0,00001) (figura 6).

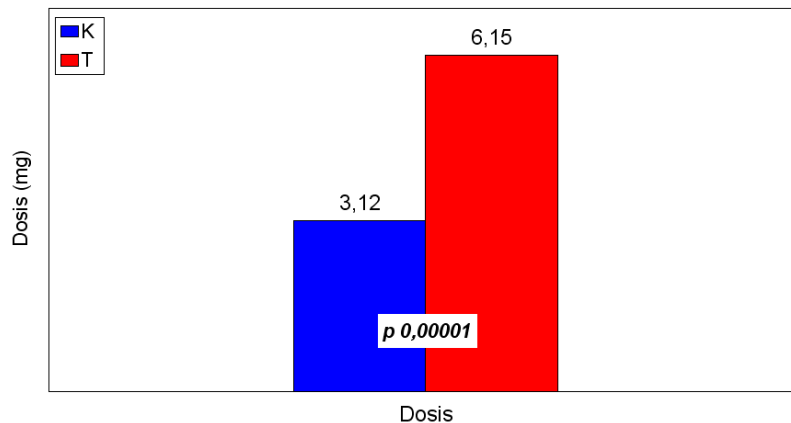


Figura 6 – Dosis total de morfina utilizada. Los valores se expresan en miligramos. Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico.

Finalmente y en relación a efectos colaterales, se pudo determinar que la hipertensión y la taquicardia fueron los mas frecuentes en el intraoperatorio (tabla XIV).

TABLA XIV. Efectos Colaterales

	Grupo K n: 75	Grupo T n: 75
Hipotensión (io)	8% (n=6)	8% (n=6)
Hipertensión (io)	17,33% (n=13)	22,66% (n=17)
Bradicardia (io)	2,66% (n=2)	4 % (n=3)
Taquicardia (io)	14,66% (n=11)	13,33% (n=10)
Náuseas y vómitos	2 ,66% (n=2)	4% (n=3)
Oliguria	0%	0%
Depresión respiratoria	0%	0%
Depresión de conciencia	0%	0%
Temblores	4% (n=3)	1,33% (n=1)

Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. Referencias: K: Ketamina; T: Tiopental sódico; (io): intraoperatorio. N: 150

Capítulo 4

DISCUSIÓN

En este trabajo se pretendió investigar los beneficios de la coinducción de Ketamina –Tiopental en dosis subterapéuticas. Los objetivos fundamentales del presente estudio comparativo fueron valorar la calidad anestésico-quirúrgica trabajando con dos grupos de 75 pacientes cada uno en los que se utilizó Tiopental como único inductor en uno y en otro, Tiopental asociado a Ketamina en Colectomías convencionales electiva y de urgencia.

El Tiopental sódico introducido en la práctica clínica en 1934, fue el inductor endovenoso más utilizado en los últimos años, siendo actualmente reemplazado y hasta superado en su uso por otros fármacos nuevos, por ej. El Propofol, quien comparte muchas características farmacocinéticas y farmacodinámicas con el anterior pero si algunas puntuales ventajas.

La Ketamina, agente anestésico utilizado desde hace más de 30 años, se diferencia principalmente del resto de los inductores endovenosos, en que no posee efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, es analgésico, broncodilatador, el principal problema de su uso como agente único son las reacciones psicomiméticas conocidas como “reacciones al despertar” que consisten en delirios, alucinaciones, sensaciones vívidas, a dosis recomendadas para inducción (2 mg/kg), pero fácilmente controladas con la administración previa o conjunta de benzodiazepinas, o con dosis subhipnóticas o analgésicas < 0,25 mg/kg.

No obstante es un fármaco de uso frecuente en Anestesiología, sobre todo como parte de la analgesia multimodal, y a dosis subhipnóticas. (8)

Hirota and Lamnbert, en *British journal of Anaesthesia*, 2011(30) describen una serie de propiedades nuevas de una droga vieja, entre las que incluyen, no solo la antinocicepción, sino, la potenciación de la analgesia opiode, prevención de conciencia intraanestesia, efectos antitumorales, interacción con receptores opioides, y efectos antitumorales.

También es de utilidad en el tratamiento del dolor crónico debido a la versatilidad de vías de administración (oral, intranasal, intradérmica, epidural) (34)

La asociación de Ketamina con otros fármacos (inductores endovenosos, Benzodiazepinas, beta bloqueantes, Verapamilo, Clonidina) para potenciar sus efectos beneficiosos y disminuir sus efectos indeseables es avalada por la bibliografía. (3)

En cuanto a la revisión bibliográfica se encontró escaso material referido puntualmente a la asociación de Tiopental más Ketamina como coinductores, en contraste con la amplia información bibliográfica sobre la utilización de Ketamina en el manejo del dolor postoperatorio. (46,47)

Durante la realización del estudio se registró en los pacientes sus datos antropométricos, factores de riesgo, enfermedades previas, cirugía electiva o de urgencia, clasificación del riesgo quirúrgico de acuerdo al ASA, parámetros hemodinámicos - respiratorios basales y no se hallaron diferencias significativas, asumiendo que ambos grupos poblacionales eran similares.

Los parámetros hemodinámicos y respiratorios, en la post-inducción inmediata no presentaron diferencias significativas, interpretándose con ello que con ambos esquemas se logra un plano anestésico adecuado, asumiendo que las condiciones de intubación endotraqueal y relajación muscular no dependen exclusivamente del inductor utilizado.

Se hallaron diferencias significativas en algunos periodos del acto quirúrgico intraoperatorio y U.C.P.A, con mayores cifras en las tensiones arteriales (sistólica, diastólica y media) y Frecuencia Cardíaca en el grupo T (Tabla VIII,IX,X,XI) no excediendo la media de los valores prefijados como criterio de Hipertensión o Taquicardia, lo cual es difícil atribuir esto a alguno de los fármacos utilizados en la inducción debido a la multiplicidad de eventos que pueden causar estas variaciones hemodinámicas en una cirugía realizada bajo la técnica de anestesia general balanceada.

Los parámetros de valoración respiratoria (spo2, co2et) y los criterios de alta tanto de quirófano (8 puntos según escala de Aldrete) como de sala de recuperación (9 puntos según misma escala) fueron satisfactorios en ambos grupos, asumiéndose que no hubo diferencia entre ambos esquemas de inducción y condición anestésica conseguida.

La eficacia de la analgesia posoperatoria es valorada desde el punto de vista Anestesiológico por la intensidad del dolor (E.V.N.), el tiempo transcurrido hasta que el paciente necesita la primera dosis de analgésico (Tiempo de analgesia) y la dosis total del fármaco opioide utilizado (mg de Morfina).

En este trabajo el valor de E.V.N. fue menor en el grupo-coinducido con valores de significancia estadística hasta los 60 minutos del periodo de recuperación post-anestésica (tabla XVI) lo cual podría explicarse porque con concentraciones séricas superiores a 40 ng/ml que se consigue con la administración de 0,2 a 0,75 mg/kg se consigue efecto analgésico adecuado y a su metabolito activo la norketamina cuyo tiempo de vida media de eliminación es de 2 a 3 horas. (9)

Después de su administración sistémica, la Ketamina es rápidamente metabolizada por hígado y pulmón a nor ketamina, la cual tiene acciones antinociceptivas, favorece la acción antinociceptiva de la Morfina. (47)

Considerando el dolor posoperatorio aceptable como un valor de E.V.N. < 3

En un análisis global de todo el periodo recuperatorio se encontró que en el grupo co-inducido hubo diferencia porcentual, y con diferencia estadística

(p 0,0092) lo cual se atribuiría al marcado efecto analgésico de la Ketamina, lo que coincide con los datos que surgieron de la revisión sistemática que en Cochrane realizaron Bell y colaboradores sobre la Ketamina en el dolor posoperatorio agudo. (48)

Se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) teniendo en cuenta los tiempos anestésicos, quirúrgicos, de analgesia y el tiempo diferencial anestésico-analgésico (Tabla XIII). Con la particularidad que en el grupo T la duración promedio de la cirugía fue mayor (109,97 min. vs 97,20 min.) $p < 0,003$.

Al considerar la dosis total de morfina utilizada en el posoperatorio, la misma fue de 3,12 mg (EE 0,59) en el grupo K vs 6,15 mg (EE 0,67) en el grupo T con un valor de $p < 0,00001$.

Esto puede explicarse por lo afirmado en el trabajo de K. Hirota and D. G. Lambert (9) que la Ketamina a dosis subanestésicas potenciaría la analgesia opioide, sobre todo de la morfina reduciendo el consumo total de las primeras 24 hs, incrementando la intensidad y duración de la analgesia producida por esta, y reduciendo las náuseas y vómitos postoperatorios. (49)

La eficacia analgésica que brinda la Ketamina se debe a que sus mecanismos de

acción están mediados por la interacción con receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, la interacción con canales de calcio voltaje-dependientes, un efecto de tipo anestésico local y su efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido aminobutírico .

A su vez el metabolito activo norketamina, también potencia la analgesia opioide, previene la hiperalgesia y tolerancia producido por estos, y favorece la acción antinociceptiva de la morfina.

Sorensen et al en un trabajo publicado en Revista Actas de Anestesia Escandinavas en 2011 concluyó empleando índice biespectral que tiopental tiene un tiempo de latencia menor que propofol con estabilidad hemodinámica similar (52).

La Ketamina, agente anestésico utilizado desde hace mas de 30 años, se diferencia principalmente del resto de los inductores endovenosos, en que no posee efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, es analgésico, broncodilatador, el principal problema de su uso como agente único son las reacciones psicomiméticas conocidas como “reacciones al despertar” que consisten en delirios, alucinaciones, sensaciones vívidas, a dosis recomendadas para inducción (2 mg/kg), pero fácilmente controladas con la administración previa o conjunta de benzodiazepinas, o con dosis subhipnóticas o analgésicas <0,25 mg/ kg.

En un estudio en ratas realizado por Munehiro Masuzawa et al demuestra que el pentobarbital inhibe la liberación de dopamina en el núcleo accumbens inducido por ketamina así también por otras drogas psicotrópicas y adictivas. Este sería el mecanismo involucrado para prevenir reacciones de emergencia de la ketamina en el uso asociado de barbitúricos. (53)

No obstante es un fármaco de uso frecuente en Anestesiología, sobre todo como parte de la analgesia multimodal, y a dosis subhipnoticas. Los órganos visceroperitoneales están inervados por los por los nervios espinales (T5-T12) el vago y el nervio frénico (C3-C5) en el abdomen superior.

Estos tres nervios se asocian estrechamente con la nocicepción visceroperitoneal. Estos hechos sugieren que la sensibilización central es inducida no solo segmentariamente

sino también heterosegmentariamente. En la cirugía abdominal superior, por lo tanto, es necesario bloqueos múltiples de nocicepción aferente para lograr analgesia preventiva definitiva.

Resultados bibliográficos sugieren que para analgesia preventiva definitiva, bloqueo de los receptores opioides y N-metil-D-aspartato son necesarios para la cirugía abdominal superior, como la gastrectomía. la ketamina intravenosa puede bloquear la sensibilización del tronco cerebral a través del nervio vago durante dichas cirugías. (54)

También es de utilidad en el tratamiento del dolor crónico debido a la versatilidad de vías de administración (oral, intranasal, intradérmica, epidural)

La asociación de Ketamina con otros fármacos (inductores endovenosos, Benzodiacepinas, beta bloqueantes, Verapamilo, Clonidina) para potenciar sus efectos beneficiosos y disminuir sus efectos indeseables es avalada por la bibliografía.

La asociación de ketamina y morfina por ejemplo, demostró bajos scores de dolor, alta satisfacción en los pacientes, seguridad y escasos efectos colaterales, sin ninguna necesidad de discontinuar la terapia. (55)

Algunos investigadores lograron demostrar, que el agregado de ketamina a los opioides mejora la analgesia posoperatoria reduciendo también los efectos colaterales. (56)

En cuanto a la revisión bibliográfica se encontró escaso material referido puntualmente a la asociación de Tiopental más Ketamina como coinductores, en contraste con la amplia información bibliografía sobre la utilización de Ketamina en el manejo del dolor postoperatorio.

Es interesante sobre los beneficios de la asociación ketamina y tiopental sódico referido en trabajo de Shibuta S et al, como neuroprotectores frente a NMDA y óxido nítrico. El glutamato ejerce efecto deletéreo por activación de los receptores del mismo a nivel neuronal, principalmente en la sobrestimulación del NMDA. Así también la activación del óxido nítrico sintetasa aumentando la producción del óxido nítrico es causal de daño neuronal. Por ello es interesante también la asociación ketamina-barbitúrico ya que estas drogas son antagonistas del NMDA, inhibidoras del óxido nítrico sintetasa y barredores de radicales libres siendo efectivas en reducir la neurotoxicidad cerebral y así también la sensibilización

central hiperalgésica intraquirúrgica. La ketamina es antagonista no competitivo del receptor NMDA actuando en el sitio de unión de las fenciclidinas en dicho receptor asociado a canal iónico; así inhibe el influjo de sodio y calcio impidiendo su activación. (58)

Durante la realización del estudio se registró en los pacientes sus datos antropométricos, factores de riesgo, enfermedades previas, cirugía electiva o de urgencia, clasificación del riesgo quirúrgico de acuerdo al ASA, parámetros hemodinámicos - respiratorios basales y no se hallaron diferencias significativas, asumiendo que ambos grupos poblacionales eran similares.

Los parámetros hemodinámicos y respiratorios, en la post-inducción inmediata no presentaron diferencias significativas, interpretándose con ello que con ambos esquemas se logra un plano anestésico adecuado, asumiendo que las condiciones de intubación endotraqueal y relajación muscular no dependen exclusivamente del inductor utilizado.

Se hallaron diferencias significativas en algunos periodos del acto quirúrgico intraoperatorio y U.C.P.A, con mayores cifras en las tensiones arteriales (sistólica, diastólica y media) y Frecuencia Cardiaca en el grupo T (Tabla VIII,IX,X,XI) no excediendo la media de los valores prefijados como criterio de Hipertensión o Taquicardia, lo cual es difícil atribuir esto a alguno de los fármacos utilizados en la inducción debido a la multiplicidad de eventos que pueden causar estas variaciones hemodinámicas en una cirugía realizada bajo la técnica de anestesia general balanceada. Es de destacar que estos hallazgos coinciden también en animales como lo expresa en su trabajo de Debin Liu et al en modelo porcino demostró que la asociación de barbitúricos a fenciclidinas logra mayor estabilidad hemodinámica y respiratoria, más rápido comienzo de acción en la inducción y recuperación precoz que en el uso de barbitúricos como único inductor. (59)

Los parámetros de valoración respiratoria (spO₂, cO₂et) y los criterios de alta tanto de quirófano (8 puntos según escala de Aldrete) como de sala de recuperación (9 puntos según misma escala) fueron satisfactorios en ambos grupos, asumiéndose que no hubo diferencia entre ambos esquemas de inducción y condición anestésica conseguida.

La eficacia de la analgesia posoperatoria es valorada desde el punto de vista

Anestesiológico por la intensidad del dolor (E.V.N.), el tiempo transcurrido hasta que el paciente necesita la primera dosis de analgésico (Tiempo de analgesia) y la dosis total del fármaco opioide utilizado (mg de Morfina).

En este trabajo el valor de E.V.N. fue menor en el grupo-coinducido con valores de significancia estadística hasta los 60 minutos del periodo de recuperación post-anestésica (tabla XVI) lo cual podría explicarse porque con concentraciones séricas superiores a 40 ng/ml que se consigue con la administración de 0,2 a 0,75 mg/kg se consigue efecto analgésico adecuado y a su metabolito activo la norketamina cuyo tiempo de vida media de eliminación es de 2 a 3 horas.

Después de su administración sistémica, la Ketamina es rápidamente metabolizada por hígado y pulmón a nor ketamina, la cual tiene acciones antinociceptivas, favorece la acción antinociceptiva de la Morfina.

Una revisión de Cochrane analizó 37 estudios (n: 2.240) con respecto a la eficacia y tolerabilidad de la ketamina administrada perioperatoriamente en el tratamiento del dolor posoperatorio en adultos, y se concluyó que la ketamina en dosis subanestésicas es eficaz en reducir los requisitos de dosis de morfina en las primeras 24 hs postquirúrgicas, náuseas y vómitos posoperatorios, y los efectos adversos son leves y ausentes.

La combinación morfina-ketamina en dosis subterapéuticas permite reducción significativa en el score de dolor, consumo acumulativo de morfina, y desaturación de oxígeno arterial posoperatoria.(60)

Considerando el dolor posoperatorio aceptable como un valor de E.V.N. < 3

En un análisis global de todo el periodo recuperatorio se encontró que en el grupo co-inducido hubo diferencia porcentual, y con diferencia estadística (p 0,0092) lo cual se atribuiría al marcado efecto analgésico de la Ketamina, lo que coincide con los datos que surgieron de la revisión sistemática que en Cochrane realizaron Bell y colaboradores sobre la Ketamina en el dolor posoperatorio agudo.

Esto es coincidente con los datos aportados en el trabajo de Mohammadreza en donde concluye que una dosis de 1 mg ev de ketamina administrada preoperatoriamente

provee una analgesia de aproximadamente 24 hs, en ptes sometidos a colecistectomía.(61)

Se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) teniendo en cuenta los tiempos anestésicos, quirúrgicos, de analgesia y el tiempo diferencial anestésico-analgésico (Tabla XIII). Con la particularidad que en el grupo T la duración promedio de la cirugía fue mayor (109,97 min. vs 97,20 min.) $p < 0,003$.

Al considerar la dosis total de morfina utilizada en el posoperatorio, la misma fue de 3,12 mg (EE 0,59) en el grupo K vs 6,15 mg (EE 0,67) en el grupo T con un valor de $p < 0,00001$.

Esto puede explicarse por lo afirmado en el trabajo de K. Hirota and D. G Lambert que la Ketamina a dosis subanestésicas potenciaría la analgesia opioide, sobre todo de la morfina reduciendo el consumo total de las primeras 24 hs, incrementando la intensidad y duración de la analgesia producida por esta, y reduciendo las náuseas y vómitos postoperatorios.

La reducción en el consumo de morfina posoperatoria cuando se administra ketamina preoperatoria, también fue advertida en el trabajo de Unlugenc y col. (62)

Así también hay trabajos experimentales donde la ketamina ha mostrado reducir hiperalgesia, el consumo de opioides y prevenir tolerancia a los mismos. Pero en trabajos clínicos no siempre fue así creando contradicciones. (60)

La eficacia analgésica que brinda la Ketamina se debe a que sus mecanismos de acción están mediados por la interacción con receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, la interacción con canales de calcio voltaje-dependientes, un efecto de tipo anestésico local y su efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido aminobutírico.

A su vez el metabolito activo norketamina, también potencia la analgesia opioide, previene la hiperalgesia y tolerancia producido por estos, y favorece la acción antinociceptiva de la morfina. En un estudio publicado en *Anesthesiology* realizaron la búsqueda a través de un modelo novedoso para optimizar la combinación de morfina y ketamina en patient controlled analgesia (PCA). Allí llegaron a la conclusión que la relación óptima morfina-ketamina es 1:1

con intervalo de lockout de 8 minutos empleando PCA. De este modo es otro trabajo avalando lo positivo del uso de ketamina como coanalgésico con opioides.(63)

La potenciación de la analgesia opioide producida por la ketamina, es observada en este trabajo, similares hallazgos fueron observados en el estudio realizado por

Elshammaa y col. en donde concluyen que la ketamina en dosis de 0,5m/kg mejoran la analgesia producida por los opioides en el posoperatorio sin demorar el alta hospitalaria, tanto en cirugía ambulatoria con también en cirugía mayor de abdomen.(64)

A su vez no olvidar que según lo describió Dundde j: en 1984 el Tiopental, sódico tiene efecto antianalgésico cuando se utiliza a dosis subanestésicas por disminución del umbral del dolor.

Al cotejar las reacciones adversas en ambos grupos, estas fueron mínimas e intrascendentes no demostrando casi ninguna diferencia porcentual. No hubo reacciones psicomiméticas al despertar.

Esto es coincidente con la revisión realizada por Yamakura, Baba y col. en donde no se registro efectos adversos y con el el metaanálisis realizado por Submaranian y colaboradores en donde se afirma que 28 de 37 trabajos no presentaron efectos psicomiméticos tales como, alucinaciones, pesadillas o disforia.(64)

En definitiva en el grupo coinducido con Ketamina –Tiopental se encontró diferencia significativa en:

- 1) Mayor número de pacientes con EVN < 3.
- 2) Mayor tiempo de analgesia.
- 3) Menor consumo en la dosis total de Morfina utilizada como rescate en el posoperatorio.

CONCLUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue valorar la coinducción Tiopental-Ketamina y su impacto en la analgesia posoperatoria, la misma demostró buenas condiciones de intubación, adecuado plano anestésico y calidad analgésica en el intraoperatorio. En U.C.P.A. se observó estabilidad hemodinámica y excelente puntuación en la escala de Aldrete para el alta del paciente a sala de internación. Con respecto a la eficacia analgésica tuvo un efecto marcado en sala de recuperación donde se observó mayor tiempo analgésico, menor graduación del EVN y disminución de la dosis total requerida de morfina todo esto alcanzando significancia estadística, sin incrementar las reacciones adversas, principalmente las reacciones psicomiméticas, que son las más temidas. Se debería continuar investigando el tema para reforzar las conclusiones obtenidas.

La coinducción podría ser aplicada a otro tipo de cirugías cuyo efecto podría ser también beneficioso.

La Ketamina como co-inductora en dosis bajas puede ser una alternativa válida asociándola no solo con el Tiopental, sino con otros inductores endovenosos, de mayor uso hoy en la actualidad en nuestro medio y el mundo para lograr mayor eficacia analgésica posoperatoria lo que motiva a ampliar esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller, Ronald D. et al.: Anesthesia, Churchill Livingstone; 7TH edition. 2010, vol. 1, pág. 10:221-237; 11:251-255.
2. Wen-Kuei Chang, MD,* Yuan-Xiang Tao, MD, PhD Lack of Beneficial Effect for Preemptive Analgesia in Postoperative Pain Control: Verifying the Efficacy of Preemptive Analgesia with N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists in a Modified Animal Model of Postoperative Pain. (Anesth Analg 2011;112:710–8)
3. J.M. López, Sánchez c: utilización de la ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Rev. Soc. Esp. Dolor, 1:45-65; 2007
4. Krissel J et al: Thiopentone, thiopentone/ketamine, and ketamine for induction of anaesthesia in caesarean section. Eur J Anaesthesiol. 11 (2):115- 122, 1994
5. Fernández, E. Enantiómeros. s (+) – Ketamina; Rev. Arg. Anest. (2002),60,3: 166-173
6. Goodman and Gillman, A: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw - Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. - México; 11 edición. 2006; Volumen 1, pág. 14:342-351;
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Editorial McGraw-Hill Medical; cap. 8 4 edición (2005)
8. F. Neiray J. L. Ortega Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico Rev. Soc. Esp. Dolor 1: 45-65; 2007
9. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? British Journal of Anaesthesia 107 (2): 123–6 (2011)
10. Hatano S, Keane DM, Boggs RE, et al: Diazepam-ketamine anaesthesia for open heart surgery: A “micromini” drip administration technique. Can Anaesth Soc J 23:648, 1976.
11. Dundee JW.: Historical vignettes and classification of intravenous anesthetics. p. 1. In Aldrete JA, Stanley TH (eds): Trends in Intravenous Anesthesia. Year Medical Book Publishers, Chicago, 1980.
12. Dundee JW: Fifty years of thiopentone. Br J Anaesth 56:211, 1984.

-
13. Brodie BB, Mark LC, Papper EM, et al: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 98:85, 1950.
 14. Price HL. A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 21:40, 1960.
 15. Dundee JW: Molecular structure-activity relationships of barbiturates. p. 16. In Halsey MJ, Millar RA, Sutton JA (eds): *Molecular Mechanisms in General Anesthesia*. Churchill Livingstone, New York, 1985
 16. Andrews PR, Mark LC: Structural specificity of barbiturates and related drugs. *Anesthesiology* 57:314, 1982.
 17. Olson WR: Barbiturates. *Int Anesthesiol Clin*, 1988. 26:254, 257.
 18. Wulfsohn NL, Joshi CW: Thiopentone dosage based on lean body mass. *Br J Anaesth* 41: 516, 1969.
 19. Christensen JH, Andreasen F: Individual variation in response to thiopental. *Acta Anaesth Scand* 22:303, 1978.
 20. Crankshaw DP et al: Evaluation of infusion regimens for thiopentone as a primary anaesthetic agent. *Eur J Clin Pharmacol* 28:543, 1985.
 21. Onmarker C et al: Thiopental requirements for induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* 67:104, 1987.
 22. Dundee JW, Wyant GM: *Intravenous Anaesthesia*. 2nd Ed. Churchill Livingstone, New York, 1988
 23. Clarke RSJ: Adverse effects of intravenously administered drugs used in anaesthetic practice. *Drugs* 22:26, 1981.
 24. Kenneth Davison et al.: *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*, Little, Brown & Company - Boston; 4th edition. 1993, pág. 11: 133-136
 25. Hirshman CA, Edelstein RA, Ebertz JM, et al: Thiobarbiturate –induced histamine release in human mast cells. *Anesthesiology* 63:353, 1985
 26. Krintel JJ, Wegman F: Aminophylline reduces the depth and duration of sedation with barbiturates. *Acta Anaesth Scand* 1987;31:352.
-

-
27. Corssen G, Domino EF: Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966; 45:29.
 28. Fernández Elvira, Enantiómeros. s (+) – Ketamina; *Rev Arg Anest* 2002; 60(3):166-173.
 29. Clements JA, Nimmo WS: The pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 53: 27, 1981.
 30. K. Hirota and D. G. Lambert, Ketamine: new uses for an old drug? *British Journal of Anaesthesia* 107 (2): 123–6 (2011)
 31. Van der Linden P et al: Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg* 70: 608, 1990.
 32. Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64:1161.
 33. Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP, Bennett A, Abi-Dargham A, Abi-Saab D, Cassello K, Bowers MB Jr, Vegso S, Heninger GR, Charney DS. (1999): Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)* 145: 193–204 |
 34. Royblat L, Katz J, Rozentasveig V et al: Anesthetic interaction between thiopentone and ketamine. *Eur J Anesthesiol.* 1992; 9: 307-311.
 35. La voz del interior, una droga animal. Edición del 13 de enero del 2008.
 36. Reza, Fazel Mohammad MD *; Zahra, Forghani MD *; Esmaeel, Fakharian MD +; Hossein, Akbari MSc: Preemptive Analgesic Effect of Ketamine in Patients Undergoing Elective Cesarean Section. *Clinical Journal of Pain.* 26(3):223-226, March/April 2010
 37. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. Asociación Médica Mundial, World Medical Association (WMA). <http://www.wma.net>
 38. Keats AS: The ASA Clasification of physical status -a recapitulation. *Anesthesiology* 49:233, 1978.
-

-
39. Villalba Gonzales J: El manejo de los líquidos durante el periodo perioperatorio: racionalizar, individualizar y evaluar: Rev. Col. Anest. vol.38 no.3 Bogotá Julio/Sept. 2010
40. Galleoti G: participación del anestesiólogo en la sedación quirúrgica. Rev. Arg. Anest. (2006), 64,5,221-222
41. Aldrete A. Castillo R. Captación de agentes anestésicos administrados en flujos bajos y circuito cerrado. Rev. Mex. Anest.. 1985; 8.231-234
42. Aldrete, A. Modificaciones y adaptaciones al Esquema de recuperación de Aldrete en cirugía ambulatoria, obstétrica, Pediátrica y oncológica: Rev. Argent. Anest. Volumen 65 • N° 3 • Julio • Septiembre 2007
43. Galindo Palazuelos, M. Díaz Setien, N A. Rodríguez Cundin. Premedicacion con clonidina y ketamina intraoperatoria a bajas dosis en la colecistectomía laparoscópica ambulatoria; Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 55(7):414-7, 2008 Aug-Sep
44. Gilabert Morell A. Sánchez Pérez C. Efecto de dosis bajas intravenosas de ketamina en la analgesia postoperatoria de histerectomía y anexectomía. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 49 (5):247-53,2002.
45. Gorazd Sveticic, M.D.,* Andrea Gentilini, M.Sc.,: Combinations of Morphine with Ketamine for Patient controlled Analgesia; Anesthesiology 2003; 98:1195–205
46. Kathirvel Subramaniam, MD, Vimal Akhouri, MD, Paul A. Glazer, MD, Intra- and Postoperative Very Low Dose Intravenous Ketamine Infusion Does Not Increase Pain Relief after Major Spine Surgery in Patients with Preoperative Narcotic Analgesic Intake; Pain Medicine 2011; 12: 1276–1283
47. Holtman JR Jr, Crooks PA, Johnson-Hardy J, Wala EP. Interaction between morphine and norketamine enantiomers in rodent models of nociception. Pharmacol Biochem Behav 2008; 90:769–77.
48. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA: Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo. (Revisión Cochrane traducida).
49. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patientcontrolledmorphine: effect of adding ketamine.
-

-
- Br J Anaesth 1999; 83: 393—6.
50. Yamakura T, Aida S, , Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology* 2000; 92: 1624—30.
51. Subramaniam K, Subramanian B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13: 339-44.
52. Sorensen MK, Dolven TL, Rasmussen LS. Onset time and haemodynamic response after thiopental vs propofol in the elderly: a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 429-434.
53. Masuzawa M, Nakao S, Mayamoto E, Yamada M, Murao K, et al. Pentobarbital inhibits ketamine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg* 2003; 96: 148-52.
54. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, et al. Preemptive Analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesth* 2000; 92: 1624-30.
55. Svetcic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta anaesthesiol Scand* 2005; 49: 870-875.
56. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffman VL, et al. Post-operative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of added ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393-6.
57. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5.
58. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thipental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006; 97(4): 517-24.
59. Lui D, Hu J, Zhang M, Shao Y, Xue H, et al. Low dose ketamine combined with pentobarbital in a miniature porcine model for a cardiopulmonary bypass procedure: a randomized controlled study. *Eur J Anaesth* 2009; 26(5)
-

-
60. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010; 104(4): 401-406.
61. Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Pre-incisional analgesia with intravenous or subcutaneous infiltration of ketamine reduces postoperative pain in patients after open cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Medicine* 2011; 12: 1418-1426.
62. Unlugenc H, Ozalevli M, Guler T, Isik G. Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 416-21.
63. Svetcic G, Gentilini A, Eichenberger U, Luginhohl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia. A new optimization method. *Anesthesiology* 2009; 90: 1195-205.
64. Elshammaa N, Chidambaran V, Housny W, Thomas J, Zhang X. Ketamine as an adjunct to fentanyl improves postoperative analgesia and hastens discharge in children following tonsillectomy – a prospective, double-blind, randomized study. *Pediatric Anesth*.