

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA POSTOPERATORIA DE UN  
ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL  
EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGIA  
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA.

PIEDAD ALEXANDRA SUSUNAGA MENESES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA – HUILA  
2013

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA POSTOPERATORIA DE UN  
ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL  
EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGIA  
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA.

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DOBLE CIEGO.

PIEDAD ALEXANDRA SUSUNAGA MENESES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en  
Anestesiología y Reanimación.

Asesores

ANDRES MAURICIO GORDILLO

Anestesiólogo.

Docente Especialización Anestesiología y Reanimación USCO

DANIEL RIVERA TOCANCIPÁ

Anestesiólogo

Docente Especialización Anestesiología y Reanimación USCO  
Epidemiólogo clínico

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA – HUILA  
2013

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

## DEDICATORIA

A mis compañeros de residencia,  
Para que este trabajo sea un punto de partida  
Para hacer de nuestra labor una ciencia  
Generadora de conocimiento.

A mis padres y a mi familia,  
Porque sin ellos no hubiera sido posible  
Alcanzar esta meta

Piedad Alexandra

## **AGRADECIMIENTOS**

La autora expresa sus agradecimientos a:

A todos mis profesores y docentes, quienes aportaron elementos indispensables para mi formación profesional, académica y personal.

A todos mis compañeros Residentes de Anestesiología y Reanimación por su colaboración y apoyo en la recolección de los pacientes, por compartir conmigo este proceso de formación y luchar a mi lado por cumplir esta meta. Especialmente a mi compañero y amigo, Miguel Antonio Pérez, quien ha compartido conmigo los tres años de formación y ha sido mi apoyo y compañía, por colaborar de manera directa con la recolección de los pacientes y haberme acompañado en las diferentes fases de su elaboración.

A mis padres y mi familia, personas fundamentales en todos los aspectos de mi vida y sin los cuales no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Gracias por su apoyo incondicional y por ser la guía y el ejemplo a seguir.

A todos los participantes mil gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	21
1. FORMULACION DEL PROBLEMA	23
2. JUSTIFICACIÓN	24
3. OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GENERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4. MARCO TEÓRICO	28
4.1 DOLOR	28
4.1.1 Definición de dolor	28
4.2 DESARROLLO EVOLUTIVO DEL DOLOR EN EL FETO	29
4.2.1 Neurofisiología del dolor en el feto y neonato	31
4.2.1.1 Desarrollo prenatal	31
4.2.1.2 Desarrollo postnatal	33
4.2.1.3 Dolor agudo	35
4.2.2 Dolor crónico	35
4.2.3 Dolor nociceptivo	36
4.2.3.1 Dolor somático	36
4.2.3.2 Dolor visceral	36
4.2.3.3 Dolor neuropático	36
4.2.3.4 Nociceptores	36
4.2.3.5 Nociceptores cutáneos	37
4.2.3.6 Nociceptores músculo-articulares	37
4.2.3.7 Nociceptores viscerales	37
4.2.3.8 Mecanismos y vías del dolor	38
4.2.3.9 Transduccion	38
4.2.3.10 Transmision	39
4.2.3.11 Modulación del dolor	43

	Pág.	
4.2.3.12	Efectos sistémicos del dolor	45
4.2.3.13	El sistema cardiovascular	45
4.2.3.14	Coagulación	46
4.2.3.15	Función pulmonar	47
4.2.3.16	Sistema gastrointestinal	47
4.2.3.17	Función inmune	48
4.2.3.18	Orígenes del dolor inducido por la cirugía	48
4.2.3.19	La sensibilización y la hiperalgesia	48
4.2.3.20	Iperalgesia mecánica primaria	49
4.2.3.21	La sensibilización de fibras aferentes primarias	49
4.2.3.22	Neuronas del asta dorsal de sensibilización	50
4.3	CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO	51
4.3.1	Factores que influyen en la percepción del dolor en el niño	52
4.3.2	Factores biológicos	52
4.3.3	Factores cognoscitivos	52
4.3.4	Factores psicológicos	52
4.3.5	Factores socioculturales	53
4.4	EVALUACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR	53
4.5	EVALUACIÓN DEL DOLOR POR AUTOINFORME	57
4.6	ENTREVISTAS ESTRUCTURADAS	61
4.6.1	Cuestionarios	62
4.6.2	Autorregistros	64
4.7	MEDIDAS FISIOLÓGICAS DEL DOLOR	66
4.8	TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS	68
4.9	ENFOQUES NO FARMACOLÓGICOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR	69
4.10	FARMACOLOGÍA SEGÚN EL DESARROLLO	70
4.11	FÁRMACOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR	72
4.11.1	Dolor leve	75
4.11.2	Acetaminofén	75
4.11.3	AINES	76
4.11.4	Ibuprofeno	76
4.11.5	Diclofenaco	76
4.12	DOLOR MODERADO	77
4.12.1	Codeína	78
4.12.2	Oxicodona	78
4.12.3	Tramadol	78

	Pág.	
4.12.4	Dextrometorfano	79
4.13	DOLOR SEVERO	80
4.13.1	Hidromorfona	80
4.13.2	Meperidina	80
4.13.3	Morfina	80
4.13.4	Fentanilo	81
4.13.5	Metadona	81
4.13.6	Opioides neuroaxiales	81
4.14	ANESTÉSICOS LOCALES	83
4.14.1	Cloroprocaína	83
4.14.2	Lidocaína	84
4.14.3	Bupivacaína	84
4.14.4	Levobupivacaína	85
4.14.5	Ropivacaína	85
4.15	ANESTÉSICOS TÓPICOS	86
4.16	ANALGESIA MULTIMODAL	86
4.17	KETAMINA	88
4.17.1	Historia y mecanismo de acción	88
4.18	FENCICLIDINAS	89
4.19	CARACTERÍSTICAS	91
	ENANTIÓMEROS	
4.20	METABOLISMO	93
4.21	FARMACOCINETICA	93
4.22	FARMACOLOGÍA	95
4.22.1	Efectos en sistema nervioso central	95
4.22.2	Efectos en el sistema respiratorio	97
4.22.3	Efectos en el sistema cardiovascular	98
4.23	TOXICIDAD	99
4.23.1	Modos de administración	100
4.23.2	Precauciones y contraindicaciones	101
4.23.3	Usos y dosis	102
4.24	KETAMINA Y ASPECTOS RELACIONADOS CON SU USO	103
4.24.1	Ketamina y ventilación	103
4.24.2	Ketamina como anestésico general	103
4.25	USO PERIOPERATORIO	104
4.26	USO EN DOLOR CRÓNICO	105
4.27	KETAMINA EN SEDACIÓN	106
4.27.1	Ketamina y su uso en población pediátrica	107

	Pág.	
4.27.2	Ketamina para anestesia pediátrica	107
4.28	KETAMINA PARA PROCEDIMIENTOS DE SEDACION	107
4.29	KETAMINA PARA ANALGESIA	108
4.30	KETAMINA PARA ANESTESIA REGIONAL	110
5.	ANTECEDENTES	111
6.	HIPÓTESIS	113
6.1	HIPÓTESIS ALTERNA	113
6.2	HIPÓTESIS NULA	113
7.	METODOLOGÍA	114
7.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	114
7.2	LUGAR Y TIEMPO DEL ESTUDIO	114
7.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	114
7.3.1	Población	114
7.3.2	Muestra	114
7.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	115
7.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	116
8.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	118
8.1	ESCALA DE VALORACION DEL DOLOR EN NIÑOS MENORES DE 8 AÑOS	123
8.2	ESCALA DE VALORACION DEL DOLOR EN NIÑOS DE 8 A 13 AÑOS	123
8.3	ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE SESGOS	123
8.4	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	124
8.5	PREOPERATORIO	125
8.6	INTRAOPERATORIO	126
8.6.1	Manejo anestésico de ambos grupos ambulatorios u hospitalarios	126
8.6.2	Manejo anestésico por grupos	127
8.7	POSTOPERATORIO	127
8.7.1	Grupo A y B hospitalizados	127
8.7.2	Grupo A Y B Ambulatorios	129

	Pág.	
9.	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	131
10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	132
11.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	133
12.	PROTOCOLO DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS	135
13.	PRODUCTO DEL ESTUDIO	136
14.	PRESUPUESTO	137
15.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	139
16.	RESULTADOS	140
17.	DISCUSION	147
18.	CONCLUSIONES	151
19.	RECOMENDACIONES	152
	BIBLIOGRAFÍA	153
	ANEXOS	164

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Desarrollo evolutivo del feto y el niño	30
Tabla 2	Clasificación de las fibras nerviosas en un nervio periférico	39
Tabla 3	Factores del dolor postoperatorio	51
Tabla 4	Factores que afectan la percepción del dolor	52
Tabla 5	Signos de comportamiento primario que indican dolor en los niños	55
Tabla 6	Ejemplos de escalas de dolor pediátricas	56
Tabla 7	Instrumentos más adecuados para evaluar el dolor en cada nivel educativo	65
Tabla 8	Valoración del dolor en la edad pediátrica	66
Tabla 9	Métodos no farmacológicos de alivio del dolor	69
Tabla 10	Manejo no farmacológico del dolor. Estrategias cognitivas apropiadas para la edad	70
Tabla 11	Farmacocinética y farmacodinamia de analgésicos en neonatos y lactantes	71
Tabla 12	Fases del dolor	73
Tabla 13	Estrategias para el tratamiento del dolor postoperatorio	74
Tabla 14	Modalidades comunes de manejo del dolor	74
Tabla 15	Dosis de AINES	76
Tabla 16	Aspectos prácticos de la prescripción de opioides.	78
Tabla 17	Dosis de tramadol. intervalos cada 4 a 6 horas	79

	Pág.	
Tabla 18	Dosis de analgésicos opioides en niños	79
Tabla 19	Situaciones medicas que se asocian a un mayor riesgo de complicaciones cardio-respiratorias después de la administración de opioides o sedantes	82
Tabla 20	Regimenes de dosificacion de opioides.	82
Tabla 21	Dosis de anestésicos locales	85
Tabla 22	Dosis de anestésicos locales según el peso	86
Tabla 23	Parámetros Farmacocinéticas de Ketamina en sus vias de administración	101
Tabla 24	Usos y dosis recomendadas de Ketamina <sup>41</sup>	103
Tabla 25	Características epidemiológicas y clínicas	140
Tabla 26	Técnicas Anestésicas Utilizadas	141
Tabla 27	Número de rescates de morfina	144

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo	40
Figura 2	Transmisión del dolor en la medula espinal	41
Figura 3	Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor	42
Figura 4	Tipos de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o medicamentos analgésicos	44
Figura 5	Respuesta del estrés a la injuria química	45
Figura 6	Efectos sobre el miocardio de la estimulación simpática por la cirugía	46
Figura 7	La estimulación simpática, inhibe la motilidad gastrointestinal	48
Figura 8	Escala numérica del dolor	58
Figura 9	Escala de color	58
Figura 10	Escala de las siete caras	59
Figura 11	Escala de colores de seis caras	59
Figura 12	Escala de las nueve caras	60
Figura 13	Escala de las cinco caras	60
Figura 14	Escala visual analógica – EVA	61
Figura 15	Escala visual analógica – EVA. 15.B. Escala visual analógica – verso	61
Figura 16	Esquema corporal del cuestionario de dolor pediátrico	62

		Pág.
Figura 17	Diario del dolor	64
Figura 18	Estero isómeros de la Ketamina	92
Figura 19	Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de ketamina después de una dosis de inducción de 2 mg / kg. Los niveles plasmáticos necesarios para la hipnosis y amnesia durante la cirugía son 0,7 a 2,2 mg / ml, el despertar que ocurre generalmente en niveles inferiores a 0.5 mg / ml.	94

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Valoración del dolor en la Unidad de Cuidados Postanestésicos	142
Grafica 2	Valoración del dolor a las 6 horas	142
Grafica 3	Valoración del dolor a las 24 horas	143
Grafica 4	Consolidado número de rescates durante 24 horas	144
Grafica 5	Número de episodios de Nauseas	145
Grafica 6	Número de episodios de vómito.	146
Grafica 7	Satisfacción en el manejo del dolor	146

## LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Instrumento de recolección de información	165
Anexo B	Consentimiento informado	167
Anexo C	Formato de asentimiento informado	169
Anexo D	Protocolo de reporte de eventos adversos del estudio comparación de la efectividad analgésica postoperatoria de un esquema con ketamina versus esquema analgésico tradicional en la población pediátrica menor de 13 años llevada a cirugía en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	171
Anexo E	Tablas de volúmenes a administrar dosis bolo	172

## RESUMEN

**RESUMEN:** El dolor postoperatorio, no tratado adecuadamente, supone retardo en la recuperación y mayor morbilidad. A nivel local la incidencia de dolor postoperatorio entre moderado y severo en la población pediátrica es del 23,7% al ingreso en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), 19% al momento de egreso de la UCPA y 11,2% a las 24 horas de postoperatorio. La Ketamina toma un papel protagónico, tras la creciente evidencia científica que lo posiciona dentro de los medicamentos analgésicos o coadyuvantes prometedores. El objetivo del estudio fue establecer la efectividad de la Ketamina como adyuvante en el manejo del dolor agudo Postoperatorio versus un manejo analgésico tradicional en la población pediátrica menor de 13 años, llevada a cirugía en el Hospital Universitario de Neiva.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Ciento veinte pacientes pediátricos menores de 13 años, llevados a cirugía, entre ASA 1-3, fueron asignados aleatoriamente a recibir Ketamina a dosis de 0,5mg/kg IV preincisional (n= 62) o solución salina (n=58). El desenlace primario fue la valoración del dolor medida por escala de caras en menores de 8 años y Escala visual análoga en pacientes entre 8-13 años, al ingreso a la UCPA, a las 6 horas y a las 24 horas, y el consumo de opioides, determinado por el número de rescates, de morfina en pacientes hospitalizados o tramadol en pacientes ambulatorios, necesario para mantener una escala visual análoga por debajo de 4/10. Ambos grupos de pacientes recibieron analgesia multimodal. Se compararon variables demográficas y clínicas entre los dos grupos, los eventos adversos y la satisfacción en el manejo del dolor. Se excluyeron pacientes con contraindicación para el uso de los medicamentos del estudio, menores de 3 kg o quienes requirieran manejo en UCI en el postoperatorio.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas ni clínicas entre los dos grupos. La mayoría de los pacientes del estudio reporto dolor leve en los diferentes momentos de la valoración. No se encontró diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en cuanto a la valoración del dolor en ninguno de los momentos de la valoración en la UCPA, a las 6 horas y 24 horas (p 0.124, 0.441 y 0.407 respectivamente). El 60% de los pacientes recibió dentro de su manejo analgésico técnicas regionales. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de opioides en las primeras 24 horas. La mayoría de los pacientes del estudio, sus padres o cuidadores se mostraron satisfechos con el manejo del dolor, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

CONCLUSIONES: En conclusión este estudio fallo en demostrar la efectividad analgésica de la ketamina a dosis de 0,5mg/kg administrada en la inducción, en comparación con el esquema analgésico tradicional en pacientes menores de 13 años de edad. La analgesia multimodal utilizada en ambos grupos de pacientes, fundamentalmente las técnicas regionales, así como la muestra insuficiente pueden explicar la falta de efectividad de la ketamina en los resultados encontrados en el presente estudio.

Palabras claves. Ketamina, dolor, analgesia postoperatoria, niños, anestesia, consumo de opioides.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Postoperative pain not adequately addressed, is delay in recovery and increased morbidity. Locally the incidence of postoperative pain moderate to severe in the pediatric population is 23.7% on admission to the Post Anesthesia Care Unit (PACU), 19% at the time of discharge from the PACU and 11.2% to the 24 hours after surgery. Ketamine takes a leading role, after growing scientific evidence that positions within or adjuvant analgesic drugs promising. The aim of the study was to establish the effectiveness of ketamine as an adjunct in the management of acute postoperative pain management versus traditional analgesic in the pediatric population under 13 years old, taken to surgery at the University Hospital of Neiva.

**MATERIALS AND METHODS:** One hundred twenty pediatric patients less than 13 years, undergo surgery, between ASA 1-3, were randomized to receive ketamine at doses of 0.5 mg / kg IV preincisional (n = 62) or saline (n = 58). The primary outcome was pain assessment scale measuring faces for children under 8 years and visual analog scale in patients 8-13 years, on admission to the PACU, at 6 hours and 24 hours, and opioid use determined by the number of rescues, of morphine in inpatient or outpatient tramadol, needed to maintain a VAS below 4/10. Both groups of patients received multimodal analgesia. We compared demographic and clinical variables between the two groups, adverse events and satisfaction with pain management. We excluded patients with contraindications to the use of study drugs, under 3 kg or who require ICU care postoperatively.

**RESULTS:** There were no statistically significant differences in demographic or clinical variables between the two groups. Most study patients reported mild pain at different times of the valuation. No significant difference was found from the statistical point of view as to the assessment of pain in any of the moments of the assessment in the PACU, at 6 hours and 24 hours (p 0.124, 0.441 and 0.407 respectively). The 60% of patients received analgesic management within their regional techniques. Not observe a statistically significant difference in opioid consumption in the first 24 hours. Most patients in the study, parents or caregivers were satisfied with pain management, no statistically significant differences found between the two groups.

**CONCLUSIONS:** In conclusion, this study failed to demonstrate the analgesic effectiveness of ketamine at doses of 0.5 mg / kg given at induction, compared with traditional analgesic therapy in patients under 13 years of age. Multimodal analgesia used in both groups of patients, mainly regional techniques, as well as insufficient sample may explain the lack of effectiveness of ketamine in the results found in this study.

Keywords: Ketamine, Pain, Postoperative Analgesia, Children, Anesthesia, Opioid Consumption.



## INTRODUCCION

El tratamiento del dolor en el niño, durante muchos años, fue percibido como herramienta de segundo plano en las terapias pediátricas, que buscaban preferentemente la terapéutica basada en la etiología, ya que había una serie de ideas preconcebidas, como que los niños percibían el dolor con menor intensidad por la supuesta inmadurez biológica de su sistema nervioso central, que además el niño apenas es capaz de recordar las experiencias dolorosas, así como que tiene un umbral más alto para el dolor, lo que le hace tolerarlo mejor que el adulto.<sup>1</sup> Esas teorías erróneas llevaron, en la práctica, a no tomarse la valoración y el tratamiento del síntoma dolor en el niño con la misma actitud que se hace en el adulto.

Hoy en día, estas teorías han sido desechadas y se acepta que ninguna de ellas es cierta. Se admite que el dolor constituye un problema común entre los niños y adolescentes<sup>1,2</sup>. La constatación de estos hechos y la comprobación del impacto que tiene la experiencia dolorosa en la vida del niño, ha supuesto sin duda que aumente el interés por el dolor pediátrico.

La población pediátrica es particularmente vulnerable ante la experiencia del dolor en cualquier situación por sus limitaciones a la hora de expresar sus sensaciones y sus necesidades, porque en muchas ocasiones los pacientes confunden las sensaciones/sentimientos de dolor, ansiedad y de miedo, porque la existencia de alguno de estos síntomas puede, sobre todo en los niños, potenciar el grado de percepción del otro, porque en muchas ocasiones los niños no saben expresar bien sus necesidades, y porque si el dolor en los adultos no suele estar bien valorado por el personal de salud, en los niños, la valoración del tipo e intensidad de dolor entraña una mayor dificultad y requiere la utilización de escalas de valoración adaptadas a la edad y grado de maduración del paciente, que muchas veces no son conocidas o peor aún, que no se aplican<sup>1</sup>.

El dolor que se presenta después de una intervención quirúrgica, cuando no es tratado de manera adecuada, supone un retardo en la recuperación e incremento en la morbilidad. Cada vez son más los reportes y estadísticas clínicas que ponen de manifiesto los inadecuados métodos en el manejo del dolor, particularmente en la población pediátrica<sup>3</sup>. En países como el nuestro, en donde la disponibilidad de recursos y fármacos para el manejo del dolor puede llegar a ser limitada, es importante para el clínico y en este caso para el anestesiólogo, hacer un uso estratégico del arsenal farmacológico con el que cuenta. Es en este escenario en el cual, la Ketamina, siendo un medicamento que hace parte del arsenal farmacológico del médico anestesiólogo desde hace aproximadamente 40 años, toma un papel protagónico, tras la creciente evidencia científica que lo posiciona

dentro de los medicamentos analgésicos o coadyuvantes, y podría llegar a ser crucial dentro de los métodos y planes de manejo analgésico implementados, particularmente en la población pediátrica. Esto sin olvidar, las facilidades para su acceso y su precio relativamente económico.

Es por esta razón se ha querido explorar alternativas viables y costo efectivas para manejar el dolor postoperatorio en la población pediátrica, comparando un esquema basado en ketamina con el esquema rutinariamente utilizado en la institución.

## 1. FORMULACION DEL PROBLEMA

El Hospital Universitario de Neiva es un centro hospitalario de tercer y cuarto nivel, que sirve de referencia para los diferentes municipios que convergen a la ciudad de Neiva, además, de otros departamentos como son Putumayo, Sur del Tolima, Caquetá y parte del Cauca. En el cual se realizan alrededor de 100 cirugías mensuales en la población pediátrica de diferentes especialidades y complejidades, siendo importante en este grupo, un buen control del dolor postoperatorio, minimizar los efectos secundarios y lograr un rápido retorno del paciente a su hogar.

Dados los antecedentes conocidos con respecto al manejo del dolor agudo en el postoperatorio en la población pediátrica en el Hospital Universitario de Neiva, revelados por el estudio adelantado por Rivera y cols <sup>2</sup>, no existe un adecuado control y manejo del dolor en esta población, con una ocurrencia de dolor entre moderado y severo en el 23.7% los pacientes pediátricos evaluados en el momento de su admisión en la UCPA y bajo uso de analgesia transicional. Al analizar el método analgésico utilizado, se encuentra que los AINES y dentro de estos la Dipirona, son los más frecuentemente usados (98.3%) seguidos por opioides como tramadol (41%) y morfina (33,3%). Teniendo en cuenta lo mencionado y considerando las consecuencias negativas relacionadas con el mal control del dolor en el proceso de evolución y recuperación del paciente, necesario implementar una estrategia analgésica basada en la costo-efectividad, la disminución en la presentación de complicaciones y en un mayor nivel de satisfacción tanto para el niño y sus padres como para el equipo tratante.

En este orden de ideas, surge la Ketamina como una opción dentro del arsenal farmacológico disponible para el manejo del dolor agudo postoperatorio, medicamento que a la luz de la literatura científica cuenta con evidencia que respalda su uso como analgésico en la población pediátrica, mostrando disminución en la intensidad del dolor y disminución en el consumo de medicamentos opioides en el postoperatorio.

Con todo lo anterior, cabe preguntar: *¿Si es la ketamina una alternativa más efectiva dentro manejo analgésico postoperatorio de los niños menores de 13 años, cuando se le compara con métodos analgésicos tradicionales basados en AINES y opioides?*

## 2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del dolor en el niño, durante muchos años, fue percibido como herramienta de segundo plano en las terapias pediátricas, esto fundamentado en una serie de ideas erróneas, como que los niños percibían el dolor con menor intensidad por la supuesta inmadurez biológica de su sistema nervioso central, que además el niño apenas es capaz de recordar las experiencias dolorosas, así como que tiene un umbral más alto para el dolor, lo que le hace tolerarlo mejor que el adulto. Se pensaba que en los niños el dolor era menos perceptible, más tolerable, que dejaba escaso o nulo registro en la memoria.

En los últimos años se ha experimentado un importante progreso en los campos de la neuroanatomía, neurofisiología y neuropsicología del feto, neonato y niño, en relación con la disponibilidad de nuevas técnicas o fármacos, pero sobre todo por el reconocimiento general de la importancia de evitar y mitigar el dolor y el sufrimiento de los niños.

La evidencia es creciente acerca de que todos los pacientes pediátricos de todas las edades, incluso los neonatos prematuros extremos, son capaces de experimentar dolor como resultado de injurias tisulares debido a enfermedades medicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, trauma y cirugía. Entre las 24 y las 29 semanas de gestación, se puede dar por finalizado el desarrollo de las vías nociceptivas del feto, y hacia las 30 semanas de la misma está completada la mielinización hacia el tálamo y la corteza cerebral, por lo que las vías anatómicas y neurosensoriales necesarias para la percepción dolorosa serán funcionales desde esos momentos.<sup>4,5.</sup>

En consecuencia, y con los conocimientos actuales, ha ido cambiando de manera importante la actitud ante el dolor en la edad pediátrica, y no solo se piensa en el tratamiento del dolor agudo o crónico provocado por una enfermedad conocida, sino también y del mismo modo que en el adulto, se piensa en el tratamiento del dolor por otras causas, como el que se pueda producir ante cualquier procedimiento diagnóstico o en la que podemos denominar analgesia preventiva. Adicionalmente es importante admitir que el dolor no reconocido o tratado adecuadamente resulta en respuestas fisiológicas y comportamentales que pueden ser potencialmente peligrosas.<sup>6,7.</sup>

Existe evidencia que indica que el dolor agudo en niños no es óptimamente tratado. Un estudio Suizo encontró que el 23% de los pacientes pediátricos sufren dolor de moderado a severo en el postoperatorio y 31% sufre otras formas de dolor a pesar

de su tratamiento<sup>8</sup>. En otro estudio prospectivo realizado en la población pediátrica Canadiense se encontró que el dolor fue evaluado de manera infrecuente y que solo el 58% de los pacientes recibe analgésicos, la mayoría de los cuales son administrados de manera intermitente y un solo agente farmacológico<sup>9</sup>.

Las estadísticas no son mejores ni siquiera en los países desarrollados. Tal como lo evidencia el estudio realizado por Groenewald en el Hospital Mayo Eugene Litta en Estados Unidos<sup>10</sup>, en donde se demostró una prevalencia del 27% de dolor moderado a severo, demostrando que los regímenes de analgesia no son óptimos. A nivel local, las estadísticas son similares. En un reciente estudio, publicado por Rivera y Cols,<sup>2</sup> en el cual se evaluó la incidencia de dolor agudo postoperatorio en población pediátrica menor de 13 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, se evidenció que el manejo del dolor agudo postoperatorio no es adecuado, con una alta ocurrencia de dolor entre moderado y severo el cual corresponde al 23,7% cuando se evalúan los pacientes al ser admitidos en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), 19% al momento de egreso de la UCPA y 11,2% a las 24 horas de postoperatorio. Adicionalmente es válido mencionar con respecto al mismo estudio, la ausencia en el uso de herramientas para la evaluación del dolor en esta población, con una mayor frecuencia en cuanto a la presentación del dolor entre el grupo de pacientes < de 2 años.

Lo anterior puede ser debido al temor por las complicaciones, no claridad en los diagnósticos y falla en el reconocimiento de la severidad del dolor, dando prioridad al tratamiento de otros problemas, o por qué no decirlo, a la falta de entrenamiento en el manejo analgésico en la población pediátrica.

Desde el punto de vista teórico, la evaluación del dolor que experimenta un niño puede considerarse una tarea difícil o incluso imposible, ya que el dolor es toda una experiencia personal que se ve modulada por múltiples factores físicos, químicos y psicológicos. Y en el caso de la población pediátrica la experiencia de dolor puede verse confundida o intensificada por la ansiedad, el ayuno, la separación de los padres y temor entre otros. Existen una variedad de escalas para evaluación del dolor, que son factibles y validadas, las cuales deben ser seleccionadas de manera apropiada de acuerdo con las diferentes situaciones y poblaciones.<sup>11</sup>

En términos generales, el presente estudio surge de una realidad clara evidenciada por el inadecuado manejo del dolor postoperatorio en la población pediátrica en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva<sup>2</sup>, y de una necesidad manifiesta con respecto a la implementación de estrategias de adecuado control y manejo del dolor en dicha población, dentro de las cuales la Ketamina es

una opción costo efectiva y con suficiente evidencia científica disponible, aun no explotada por el grupo de anestesia en cuanto a sus aplicaciones como analgésico y el cual podría ser una alternativa eficaz y segura en el manejo del dolor agudo postoperatorio en niños.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer la efectividad de la Ketamina como adyuvante en el manejo del dolor agudo Postoperatorio en la población pediátrica versus un manejo analgésico tradicional.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar las variables socio demográficas y clínicas en los grupos de pacientes.

Valorar la calidad analgésica postoperatoria aplicando escalas del dolor, al ingreso a la UCPA, a las 6 y 24 horas posterior al procedimiento quirúrgico.

Comparar los requerimientos de opioides en los distintos grupos del estudio.

Describir la incidencia de potenciales efectos adversos en los distintos grupos del estudio.

Caracterizar los pacientes con dolor severo en el postoperatorio.

Evaluar la satisfacción del paciente y/o sus padres relacionada con el control del dolor en el postoperatorio.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 DOLOR

**4.1.1 Definición de dolor.** El sistema sensorial general comprende: tacto, presión, vibración, propiocepción (posición y movimiento articular), temperatura (calor y frío), distensión visceral y dolor. Estas sensaciones son transmitidas por tres neuronas: la primera va del receptor hasta el asta dorsal de la médula; la segunda neurona pasa al otro lado y asciende hasta el tálamo, y la tercera neurona va del tálamo hasta la corteza somato-sensorial. La función del tálamo es organizar la información sensorial, para enviarla clasificada a la corteza. De estas modalidades sensitivas, el dolor es la más compleja, porque, a diferencia de las otras, tiene dos características: involucra un componente afectivo y puede generar cambios en los sistemas muscular y nervioso autónomo, gracias a conexiones con estos sistemas (respuesta neuro-endocrina).

El dolor es difícil de definir. La definición más aceptada es la propuesta por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor<sup>12</sup>: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño real o potencial de los tejidos o descrita como tal”. La palabra “sensorial” se refiere a la parte fisiológica de transmisión de potenciales de acción (nocicepción), pero la palabra “emocional” añade la parte psicológica, ligada con sufrimiento, ansiedad, irritabilidad y depresión, que varía con factores genéticos, culturales, el sexo, la edad, el estado hormonal y el ritmo circadiano; que hacen que la misma nocicepción, en la misma persona, genere un dolor diferente en circunstancias distintas; en otras palabras, el dolor no es una simple transmisión de impulsos, porque hay un proceso de modulación y una respuesta afectiva. El término “daño real” se refiere la lesión tisular causada por la enfermedad o por el trauma accidental o quirúrgico (dolor nociceptivo), y la palabra “potencial” alude a la función protectora preventiva del dolor, de avisar desde antes de la destrucción celular (la función del dolor es proteger al tejido de mayor daño). La frase “descrito como tal” indica que el paciente puede referir dolor en una parte del cuerpo y no haber daño tisular, porque el problema radica en disfunción del nervio correspondiente; por ejemplo, puede consultar por dolor quemante en la frente derecha, pero al examen clínico no tiene daño tisular en esa zona, porque el problema puede ser neuralgia del trigémino (dolor neuropático) <sup>13</sup>.

## 4.2 DESARROLLO EVOLUTIVO DEL DOLOR EN EL FETO

Los infantes tienen la capacidad neurológica para percibir dolor al nacimiento, aun en el bebe prematuro <sup>14,15</sup>. Las estructuras periféricas y centrales necesarias para la nocicepción están presentes y son funcionales entre el primer y segundo trimestres de gestación. Se ha demostrado la madurez funcional de la corteza cerebral fetal por:

- Patrones electroencefalográficos y potenciales evocados corticales.
- Medición de la utilización de glucosa cerebral que muestra tasas metabólicas máximas en áreas sensitivas del cerebro.
- Períodos bien definidos de sueño y alerta regulados por el funcionamiento cortical a las 28 semanas de gestación.

Los infantes recién nacidos poseen el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal bien desarrollado y pueden mostrar las respuestas de lucha y huida con la liberación de catecolaminas y cortisol<sup>16</sup>.

Los mecanismos básicos de percepción del dolor en lactantes y niños son similares a los de los adultos e incluyen transducción, transmisión, percepción y modulación. Sin embargo, debido a la inmadurez neurofisiológica y cognoscitiva, hay algunas diferencias<sup>14</sup>. Por ejemplo, la transmisión del impulso doloroso en neonatos ocurre primariamente a lo largo de fibras C desmielinizadas, más que de fibras A $\beta$ ; existe menos precisión en la transmisión de la señal dolorosa en la médula espinal y carecen de neurotransmisores inhibitorios descendentes<sup>14</sup>. Por tanto, los lactantes pueden percibir el dolor más intensamente que los niños mayores o que los adultos, debido a que sus mecanismos descendentes de control son inmaduros. Además, el sistema nervioso neonatal tiene concentraciones más altas (y más difusas) de sitios receptores de sustancia P lo que limita su capacidad de modular la experiencia dolorosa.

Tabla 1. Desarrollo evolutivo del feto y el niño.

<b>EDAD DE DESARROLLO</b>	<b>DESARROLLO EVOLUTIVO</b>
7° Semana de edad gestacional (sEG):	Aparecen receptores sensoriales cutáneos en región perioral.
20° sEG:	Receptores sensoriales cutáneos en superficies de piel y mucosas.
20°-24° sEG:	Se establecen conexiones tálamo-corticales sinápticas.
28° sEG:	Ocurren periodos definidos de sueño quieto, sueño activo y vigilia.
30° sEG:	Mielinización de las vías del dolor en tronco cerebral y tálamo, poco después en tractos nerviosos espinales.
En el desarrollo fetal temprano, existe inervación periférica y conexiones al sistema nervioso central a nivel de las células de las astas dorsales de la médula espinal.	
En el tercer trimestre	El feto tiene mielinizadas las vías nerviosas básicas necesarias para completar la transmisión sináptica del dolor hacia el nivel de la neocorteza.
Durante el parto así como en respuesta al estrés fetal y neonatal se liberan opioides endógenos (encefalinas y endorfinas).	
Recién Nacido (RN)	<p>La piel del RN tiene una densidad de terminaciones nerviosas nociceptivas mayor que la piel del adulto.</p> <p>En el RN los estímulos olfatorios y táctiles causan cambios detectables en el EEG.</p> <p>El sistema hipotálamo-hipofisario suprarrenal (HHS) del RN es altamente reactivo y sensitivo a agentes estresores intensos como muestreo sanguíneo y circuncisión.</p> <p>En RN despiertos la intubación endotraqueal causa disminución importante de pO<sub>2</sub> transcutánea y aumento en PA y P intracraneal.</p> <p>En RN los procedimientos dolorosos fueron seguidos por periodos prolongados de sueño no REM y el pinchazo en el talón puede alterar el ciclo sueño-vigilia.</p>

En Recién Nacido Prematuro (RNPT) y en el Recién Nacido a Término (RNT)

Sometidos a cirugía con mínima anestesia hay aumento marcado de catecolaminas, hormona de crecimiento, glucagon, cortisol, aldosterona y supresión de insulina, siendo el estímulo nociceptivo el responsable de la respuesta masiva de estrés (2,4).

En Recién Nacido Prematuro (RNPT)

Sometidos a pinchazo del talón o circuncisión hay gran aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial durante y después del procedimiento.

En RNPT que se encuentran con ventilación mecánica, la fisioterapia respiratoria y la succión endotraqueal producen aumentos significativos de noradrenalina y adrenalina plasmáticas (2).

En recién nacidos (RN) prematuros menores de 30 sem

Se han registrado componentes corticales de potenciales evocados auditivos y visuales.

El aumento del cortisol está asociado con cuánto llora el bebé y al concluir el estímulo rápidamente retorna a su nivel basal.

La evidencia muestra que la actividad marcadamente nociceptiva constituye una forma fisiológica y quizá psicológica de estrés (2-4), y que la mielinización completa no es necesaria para la percepción del dolor.

**4.2.1 Neurofisiología del dolor en el feto y neonato.** Los avances en los conocimientos del desarrollo neurobiológico, en especial en los niveles de organización cerebral, mostraron que el sistema nervioso del niño no es simplemente un sistema nervioso adulto inmaduro.<sup>16</sup>

Actualmente sabemos que los neonatos y lactantes perciben el dolor desde el nacimiento, y éste se asocia a respuestas adversas tanto desde el punto de vista fisiológico, neuroendócrino y del comportamiento.

**4.2.1.1 Desarrollo prenatal.** El estudio de la neuroanatomía fetal se demostró que el desarrollo de las vías de dolor se inicia durante el período embrionario.

Las fibras A y C cutáneas están presentes en proporción similar al adulto a partir de la vigésima semana fetal. Los receptores polimodales que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos están presentes al igual que los mecanorreceptores de alto y bajo umbral.

En la decimotercera semana comienza el desarrollo del asta dorsal de la médula espinal cuya morfología se completa en la trigésima semana de desarrollo con múltiples conexiones sinápticas, diferenciación neurológica de la segunda neurona, la clásica disposición laminada o láminas de Rexed y el establecimiento de campos receptivos extensos.

La mielinización en el sistema nervioso central es realizado por los oligodendrocitos, mientras que en el sistema nervioso periférico, por las células de Schwann. La mielinización comienza en la cuarta semana de gestación haciéndose definitiva en los tractos espinocorticales al final del segundo año post-natal. La mielinización de las asociaciones cerebrales corticales continúa hasta la tercera década de la vida.

Entre las 20 y 24 semanas de vida fetal se produce migración neuronal apareciendo conexiones tálamo/corticales que se consideran básicas para la percepción cortical del dolor. El proceso de mielinización alcanza el tálamo en la trigésima semana fetal, continuando después la mielinización tálamo/cortical que llega progresivamente hacia el sistema límbico e hipotálamo y otras áreas de la corteza cerebral. El proceso se completa hacia los 5 o 6 años.

Se han obtenido pruebas del desarrollo neurobiológico del en registros de potenciales evocados somatosensoriales en prematuros de 30 semanas, en el Aumento de la actividad metabólica en áreas de la corteza sensorial del recién nacido y en la existencia de períodos de sueño y vigilia a las 28 semanas de vida fetal.

El desarrollo neuroanatómico /neurofisiológico tiene su correlato neurobioquímico. La presencia de sustancia P en las terminaciones nerviosas libre del recién nacido y en proporción igual a la del adulto, permiten que el neonato pueda percibir y transmitir el dolor hacia la corteza.<sup>16</sup>

No tan sólo el niño al nacer o antes tiene percepción del dolor sino, que comparado con el adulto posee escaso desarrollo del sistema inhibitorio descendente, sistema alfa 2 mediado. Existe asimismo un déficit de serotonina y noradrenalina.

Los péptidos opioides endógenos y sus receptores se encuentran presentes desde el nacimiento. La morfina tiene efectos analgésicos en los prematuros presentando mayor sensibilidad a esta droga. Esto podría explicarse por la desproporción de receptores opioides  $\mu_1/\mu_2$ , los primeros, responsables de la analgesia y los segundos, responsables de la depresión respiratoria.

Otra evidencia de que existe un sistema nociceptivo aferente plenamente activo al nacer, y un sistema inhibitorio descendente poco desarrollado, es que las respuestas al dolor en el neonato y lactante suelen ser muy exageradas con respecto al adulto.<sup>15</sup>

**4.2.1.2 Desarrollo postnatal.** Luego del nacimiento se produce la reorganización y crecimiento de las estructuras anatómicas y funcionales involucradas en el registro y procesamiento de la información y experiencia nociceptiva.

En el neonato, como en el adulto, las fibras C no mielinizadas transmiten la información nociceptiva periférica. Las fibras C en el nacimiento tienen propiedades de receptor sensorial establecida pero no son capaces de producir edema neurogénico, lo cual puede reflejar los bajos niveles de Sustancia P y de Péptido relacionado al gen de calcitonina (CGRP) que aumentan considerablemente en el período postnatal temprano.

Las fibras C son inmaduras, neuroquímica y electrofisiológicamente produciendo despolarizaciones subumbrales en la médula espinal. Sin embargo, en esta etapa ciertos estímulos químicos irritantes que activan las fibras aferentes A producen actividad refleja. Al igual que las fibras C, las fibras A desarrollan una distribución más restringida en las láminas III y IV.

• **Interleukinas.** Las respuestas inflamatorias locales son inmaduras y los macrófagos juegan un rol más importante en la inflamación neonatal siendo capaces de liberar citoquinas y factores de crecimiento incluyendo factor de crecimiento nervioso (NGF) por lo que el desarrollo de la inervación sensorial puede verse afectada en las zonas de inflamación.<sup>15</sup>

La etapa postnatal temprana somete al asta dorsal a cambios significativos. Las fibras A cutáneas de gran diámetro entran en el asta dorsal y sus terminales se extenderán dorsalmente desde la lámina V a la lámina I y II. Las fibras C aferentes entran luego en el asta dorsal y terminan en la sustancia gelatinosa ocupando por varias semanas las láminas I y II con las fibras A. Este crecimiento se evidencia en los experimentos de sección de nervio ciático neonatal donde tanto, las fibras A que fueron axotomizadas y las fibras A intactas, invaden dorsalmente la sustancia gelatinosa denervada.

Mecanismo inhibitorio descendente: Este mecanismo se encuentra presente pero poco desarrollado al momento del nacimiento. Los mecanismos de inhibición local

en el hasta posterior son inmaduros y las interneuronas inhibitorias son las últimas en desarrollarse, los niveles de encefalinas son bajos y la sensibilidad de los receptores opioides es muy baja; A pesar de que aumenta tres veces en las primeras tres semanas de vida. La vía descendente inhibitoria está presente en la vida fetal pero las interconexiones en el hasta dorsal se desarrollan entre el décimo y decimonoveno día posterior al nacimiento. Como vimos los niveles de Serotonina y Noradrenalina son inicialmente bajos.

El GABA y la Glicina son neurotransmisores inhibitorios en el adulto, pero en el neonato despolarizan neuronas inmaduras aumentando el calcio intracelular, actuando entonces como excitadores.

La estimulación nociceptiva del neonato produce una respuesta fisiológica, humoral e inmunitaria inmediata, que se traduce en aumentos de la frecuencia cardíaca, presión arterial, presión intracraneana y disminución de la saturación arterial. Asimismo se ha extensamente demostrado que neonatos con inadecuado plano anestésico presentan aumentos de cortisol, catecolaminas, aldosterona, Glucagon y otros esteroides adrenales.

La estimulación de aferentes primarios en el neonato, produce activación de la actividad NMDA de mucha mayor magnitud que en el adulto y lleva a la sensibilización central con cambios estructurales y reorganización funcional persistente.

Las vías del dolor se desarrollan continuamente durante la niñez produciendo un refinamiento de las modalidades sensoriales y conexiones corticales dentro del sistema límbico y las áreas afectivas y asociativas de la corteza frontal, parietal y la ínsula. Entre los 8 meses y los 2 años de edad se produce un exceso sináptico en los lóbulos frontales (lugar del procesamiento inhibitorio cognitivo). El hipocampo – sitio de regulación emocional– no se desarrolla totalmente hasta los 6 años de edad.

La expresión de protooncogénos C-fos es proporcional a la magnitud y duración del estímulo, con cambios persistentes en la actividad neuronal. Es así como se ha observado en neonatos sometidos a estimulación repetida con agujas de extracción de sangre, hiperalgesia y menores umbrales de dolor en las zonas estimuladas.

La estructura anatómica, funcional y neuroquímica para desarrollar los procesos nociceptivos se encuentran presentes y funcionantes aún antes del nacimiento. Anteriormente se consideraba importante el grado de mielinización señalándolo

como un índice de madurez neurológica pero, no es imprescindible para la neurotransmisión, afectando únicamente la velocidad de conducción, en menos que se compensa a su vez, con la escasa distancia entre las interneuronas tanto en el embrión como en el neonato. Se ha establecido definitivamente que la nocicepción es un proceso presente en el neonato y que tiene importantes consecuencias cuando el dolor no es prevenido o tratado. Quizás, lo que deberíamos tratar de entender en los niños menores de tres años, como cuantificar los componentes sensorio/discriminativos y afectivo/motivacional, sabiendo que el tratamiento del dolor en prematuros, neonatos y niños pequeños no solo debe hacerse por razones humanitarias sino porque si el control de la estimulación dolorosa no es adecuada se producen trastornos muy importantes en el corto y largo plazo.

Entonces, el dolor depende no sólo del origen concreto del daño físico sino también de las interacciones complejas entre las vías nerviosas conductoras y no conductoras así como de la actividad inhibitoria de los sistemas centrales descendentes. Por tanto, la médula espinal suministra un sistema complejo de “barreras” que refuerzan o interceptan las señales dolorosas. Sin embargo, la falta de un control inhibitorio bien desarrollado en el neonato y el lactante puede resultar en respuestas hiperalgésicas exageradas a los estímulos aferentes <sup>14-16</sup>.

**4.2.1.3 Dolor agudo.** El dolor puede clasificarse como agudo o crónico. La diferencia entre ambos no es únicamente una cuestión de temporalidad:

- El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa. Tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado).
- Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad leve. Es un dolor de naturaleza nociceptiva y aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos<sup>11</sup>.

**4.2.2 Dolor crónico.** El dolor crónico, no posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos. Este dolor puede ser desencadenado por un mal manejo del dolor agudo.

**4.2.3 Dolor nociceptivo.** En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en nociceptivo o neuropático:

El dolor nociceptivo es la consecuencia de una lesión somática o visceral.

**4.2.3.1 Dolor somático.** Es un dolor que procede de estímulos somáticos superficiales o profundos que resulta de activación de nociceptores y es transmitido por los nervios somáticos.

**4.2.3.2 Dolor visceral.** El dolor visceral es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas o parenquimatosas. Generalmente, es referido a un área de la superficie corporal, siendo acompañado frecuentemente por una intensa respuesta refleja motora y autonómica. A nivel visceral, los estímulos que producen dolor son: espasmo del músculo liso (vísceras huecas), distensión, isquemia, inflamación.

**4.2.3.3 Dolor neuropático.** Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso, es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión.

**4.2.3.4 Nociceptores.** Los nociceptores son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. Son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. Reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC. El umbral de dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren.

Se distinguen 3 tipos de nociceptores:

**4.2.3.5 Nociceptores cutáneos.** Presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Existen de 2 tipos:

- Nociceptores A- $\delta$  situados en la dermis y epidermis. Son fibras miélicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos.
- Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta. Se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.

**4.2.3.6 Nociceptores músculo-articulares.** En el músculo, los nociceptores A- $\delta$  responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las articulaciones, también existen estos dos tipos de nociceptores y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago.

**4.2.3.7 Nociceptores viscerales.** La mayor parte son fibras amielínicas. Existen de dos tipos: los de alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos, y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos.

El dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información desde la periferia a la corteza, sino un proceso activo generado en parte en la periferia y en parte en el SNC, y susceptible de cambios en relación a múltiples modificaciones neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, tras una lesión periférica, se inducen cambios en el proceso del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar:

- ALODINIA: Una reducción del umbral del dolor.
- HIPERALGESIA: Una respuesta exaltada al estímulo nocivo.

- **DOLOR PERSISTENTE:** Un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve.
- **DOLOR REFERIDO:** Una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados.

Todos estos fenómenos pueden persistir aunque haya desaparecido la lesión periférica<sup>12</sup>.

**4.2.3.8 Mecanismos y vías del dolor.** El conocimiento de la neuroanatomía y de la neurofisiología del dolor constituyen las bases que sustentan su tratamiento racional. De ahí la importancia clínica de conocer estos procesos en forma general.

Los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo pueden esquematizarse en los cuatro aspectos a saber: Revisaremos los puntos más relevantes de los tres primeros.<sup>17</sup>

- **TRANSDUCCION:** Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico.
- **TRANSMISION:** Propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del Sistema Nervioso Central.
- **MODULACION:** Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la medula, también a nivel periférico.
- **PERCEPCIÓN:** proceso final en el que los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

**4.2.3.9 Transducción.** Durante años se pensó que el proceso ocurría en terminaciones sensoriales específicas (corpúsculos de Ruffini, Meissner y otros), estructuras encapsuladas que están en contacto con fibras A beta, que transmiten estímulos mecánicos de pequeña intensidad (Tabla 2). Hoy se sabe que ocurre en

las terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras C amielínicas y de fibras A delta, que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina. Allí se inicia la despolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. La respuesta de estos receptores periféricos puede ser modificada por factores que la sensibilizan, aumentando la respuesta (acidez del medio, presencia de sustancias algógenas como prostaglandinas o bradikininas) o por otros que causan fatiga, disminuyendo su respuesta (estímulos mecánicos repetidos). Algunos receptores sólo responden a estímulos mecánicos intensos, otros a estímulos nocivos mecánicos y térmicos y otros tienen respuestas polimodales ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Estos receptores aumentan significativamente su respuesta eléctrica cuando los estímulos se hacen dolorosos<sup>18</sup>.

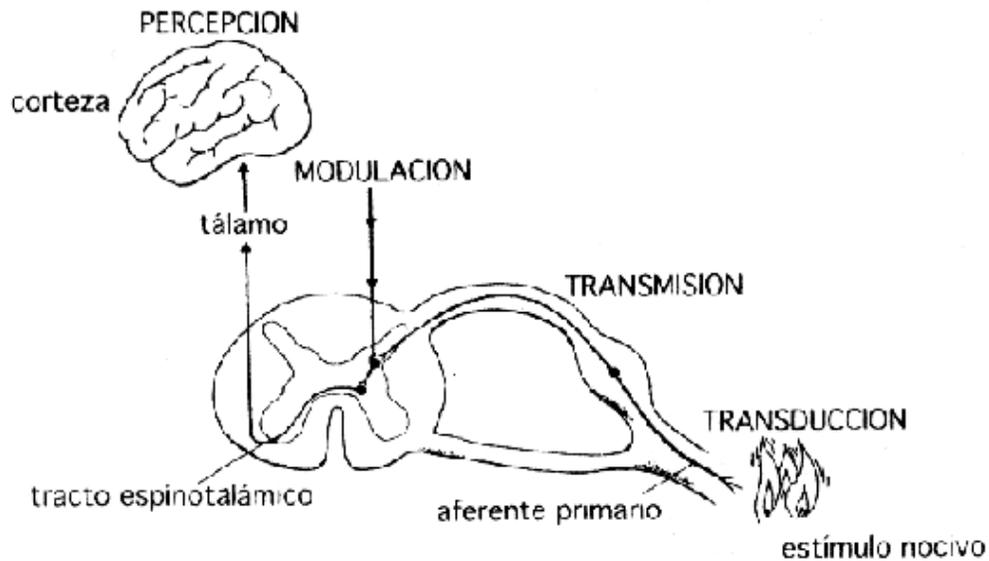
Tabla 2. Clasificación de las fibras nerviosas en un nervio periférico.

<b>TIPO</b>	<b>INERVACIÓN</b>	<b>DIÁMETRO (MM)</b>	<b>VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (M/SEG)</b>
<b>A alfa</b>	Musculo esquelético	15 (12- 20)	100 (70- 120)
<b>A beta</b>	Tacto y presión	8 (5- 15)	50 (30- 70)
<b>A gamma</b>	Huso muscular	6 (5- 8)	20 (15- 30)
<b>A delta</b>	Mecanorreceptores y nociceptores	3 (1- 4)	7 (3- 15)
<b>B</b>	Simpáticas preganglionares	3 (1- 3)	7 (3- 15)
<b>C</b>	Mecanocceptores nociceptivos, simpáticas preganglionares	1 (0,5- 1,5)	1 (0,5- 2)

#### 4.2.3.10 Transmision.

- Transmision de la periferia a la medula. Con algunas excepciones, todos los impulsos dolorosos se transmiten por fibras C, con velocidad de conducción lenta (0,5-2 m/seg) y por las A delta, con mayor velocidad de conducción (4-30 m/seg). Estas fibras, parten de la neurona en T o neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior (Figura 1). Las fibras de las astas anteriores, que se pensaba eran sólo eferentes y motoras, transmiten también impulsos sensoriales en más de un 15%; esto puede explicar el fracaso de algunas técnicas quirúrgicas, como la rizotomía, que sólo lesiona las raíces posteriores de los nervios espinales.

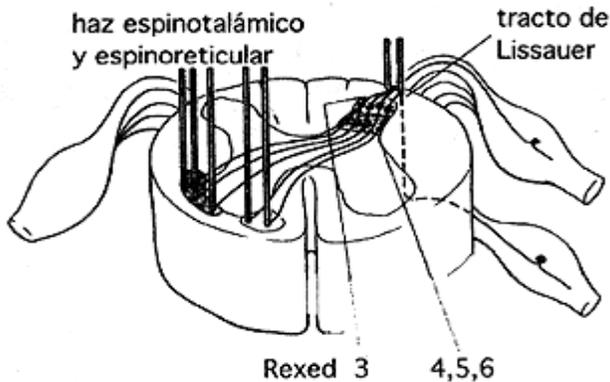
Figura 1. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo.



En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, pasando por los plexos, llegan a la médula a través de las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda. La sensación dolorosa más definida, intensa y breve, que se puede percibir ante un estímulo somático, es transmitida por las fibras A delta. La evidencia de transmisión dolorosa por vía vagal no está comprobada en el hombre, pero pudiera tener importancia en casos especiales de dolor de origen visceral, como ocurre en el cáncer.

Lo característico de las fibras sensitivas es su ingreso a la médula, siguiendo una cierta distribución topográfica, de manera que a cada dermatoma sensitivo le corresponde un metámero medular, aun cuando existe un cierto grado de superposición que hace que un dermatoma táctil propioceptivo no corresponda exactamente a uno térmico, o que bajo anestesia espinal con analgesia de piel desde nivel T8 se pueda experimentar dolor a nivel de la cadera. En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificadas por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III (Figura 2).

Figura 2. Transmisión del dolor en la medula espinal.



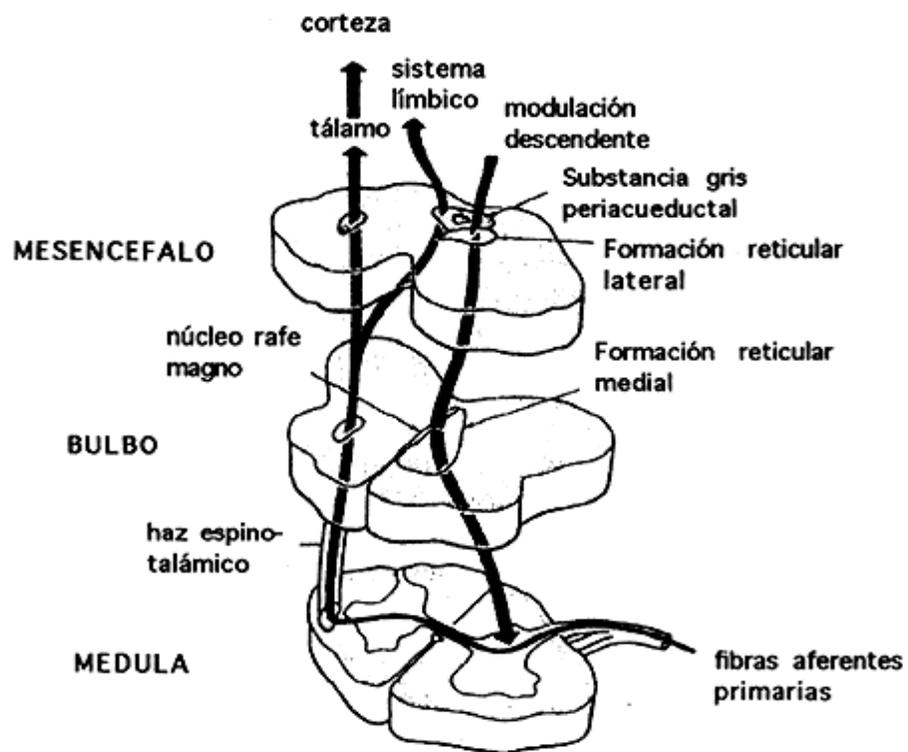
Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI.

Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una visera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anatómico-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores<sup>19</sup>.

• Vías ascendentes. Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el espinoreticulotalámico (Figura 2). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo (Figura 3). El haz neoespinotalámico, que hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico se

proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor<sup>20</sup>.

Figura 3. Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.

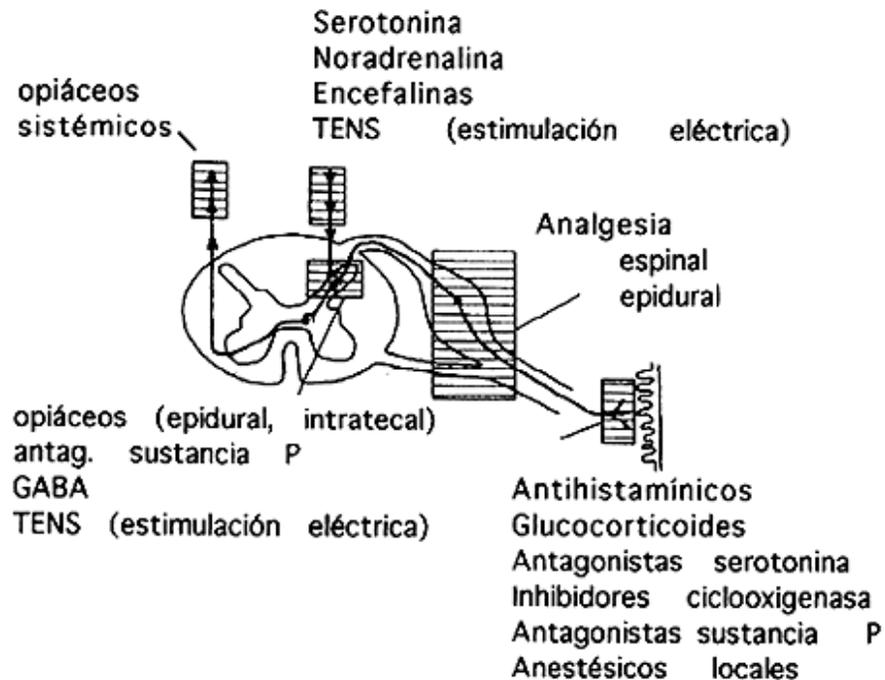


- Vías descendentes. Desde hace muchos años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral (Figura 3). Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular.

**4.2.3.11 Modulación del dolor.** El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. Por otra parte, un estímulo traumático o quirúrgico intenso puede provocar una contractura muscular refleja, que agrava el dolor en la zona, o un aumento de la actividad simpática eferente, que a su vez modifica la sensibilidad de los receptores del dolor<sup>21</sup>. En la periferia se puede intentar modificar el dolor a diferentes niveles:

- La infiltración de una herida con anestésicos locales o su uso intravenoso en una extremidad, impiden la transducción al estabilizar la membrana de los receptores. Esta analgesia puede mejorarse utilizando narcóticos probablemente por la existencia de receptores morfínicos a nivel periférico.
- Los AINES actúan a nivel periférico, y parece claro que existe también un mecanismo central, mas adelante discutimos sus mecanismos de acción.
- El bloqueo de un nervio periférico con anestésicos locales o su destrucción impide la transmisión de impulsos hacia y desde la médula espinal (figura 4).

Figura 4. Tipos de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o medicamentos analgésicos.



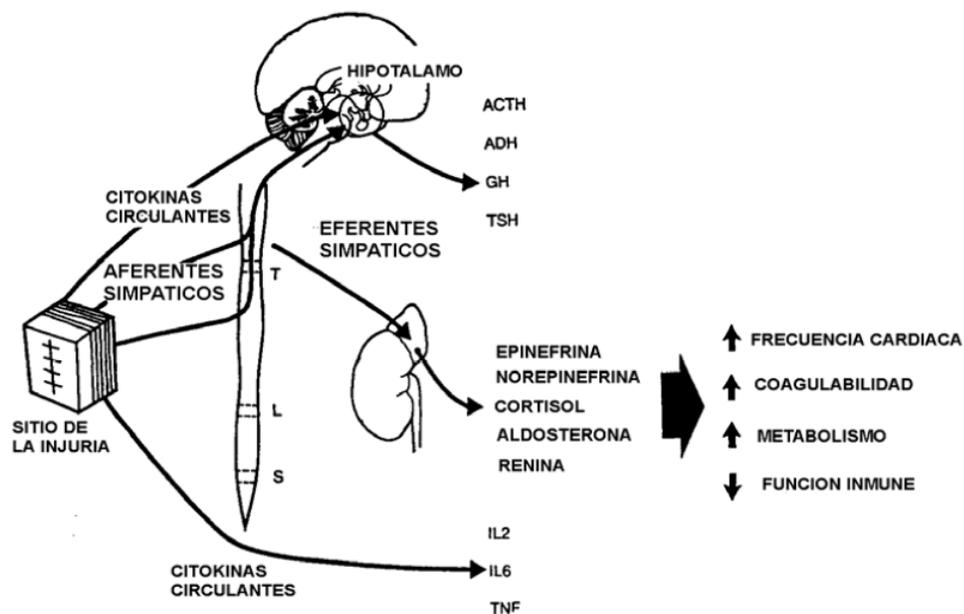
- **Modulación medular.** Es la zona en la que más se ha estudiado el fenómeno. La sustancia P es capaz de despolarizar la segunda neurona y también se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, colecistoquininas, glutamato y ácido gama aminobutírico (GABA). Este último actuaría como inhibidor presináptico. Las numerosas interneuronas del asta posterior, que hacen sinapsis con la primera o segunda neurona en los diferentes niveles descritos, reciben a su vez aferencias desde la periferia y de vías descendentes. También existen colaterales desde las fibras A-alfa que liberan enkefalinas que inhiben la liberación de sustancia P

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las enkefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La b-endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis, hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

**4.2.3.12 Efectos sistémicos del dolor.** El dolor es un potente activador para la respuesta al estrés, activando el sistema autonómico con una consecuente causa indirecta de daño en varios órganos, se ha propuesto la hipótesis que una adecuada analgesia va aparejando a una mejor y más rápida recuperación del paciente quirúrgico al disminuir esta respuesta al estrés<sup>22</sup>.

El dolor desarrolla una respuesta metabólica que nace desde el trauma o noxa localizado activando fibras nerviosas somáticas, sensitivas y autonómicas; esta respuesta al estrés es mediada por aumento en las concentraciones de hormonas neuroendocrinas y citoquinas circulantes (figura 5). Los niveles séricos de estos mediadores están correlacionados con la magnitud de la cirugía y con los resultados finales del paciente. Estas observaciones forman la base de la hipótesis que una adecuada inhibición del estrés quirúrgico puede mejorar ostensiblemente los resultados en el paciente quirúrgico y varios estudios sugieren una relación causal entre la cuantía del estrés y la morbilidad quirúrgica.<sup>23</sup>

Figura 5. Respuesta del estrés a la injuria química.

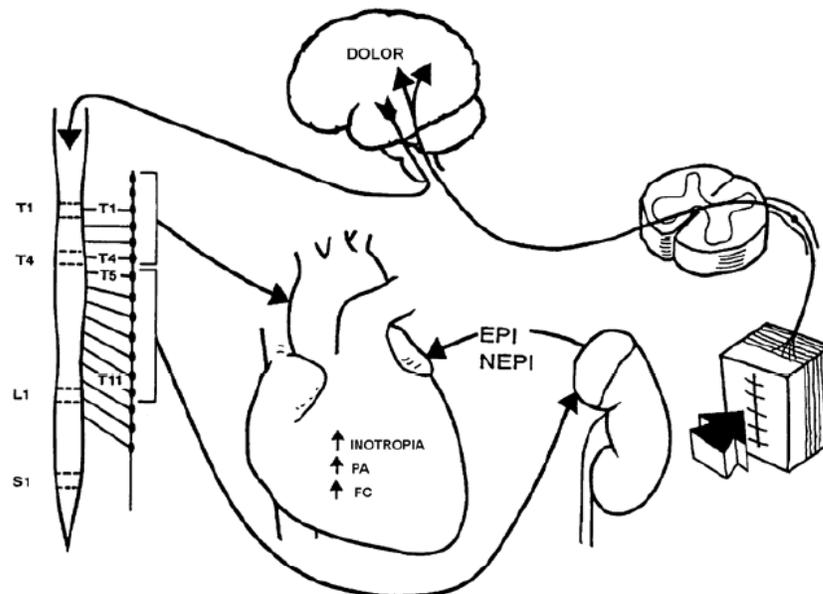


**4.2.3.13 El sistema cardiovascular.** La causa cardíaca es la primera causa de muerte bajo anestesia con incidencias tan altas como del 2-15% en pacientes de alto riesgo. La activación del Sistema Nervioso Autónomo por el estrés quirúrgico y el dolor aumenta ostensiblemente la incidencia de isquemia e infarto peri operatorio.

Por ejemplo, el dolor por el estímulo quirúrgico activa los aferentes simpáticos estimulando la inotropía y cronotropía cardíaca aumentando la Frecuencia Cardíaca y la presión arterial, esto aumenta los requerimientos de oxígeno miocardio causando la isquemia.

Por otro lado, la activación del SNA puede provocar vasoconstricción coronaria con la consecuente disminución del aporte de oxígeno al miocardio aumentando por esa causa de la FC y de la PA, que a su vez puede empeorar la isquemia. La técnica analgésica peridural torácica que provoca un bloqueo simpático torácico mejorando la irrigación coronaria por un lado y por otro reduce los mayores determinantes de consumo de O<sub>2</sub> miocardio como son la PA, la FC y la contractilidad; estudios controlados concluyen que la epidural torácica reduce significativamente los índices de morbilidad cardíaca peri operatoria y muerte por esta causa.<sup>24</sup>

Figura 6. Efectos sobre el miocardio de la estimulación simpática por la cirugía.



**4.2.3.14 Coagulación.** La cirugía mayor realizada bajo anestesia general es asociada con un estado de hipercoagulabilidad que persiste después de la operación con vasoconstricción y tromboembolismo. Aunque la causa de este aumento postoperatorio de la coagulabilidad es incierta, la respuesta al estrés

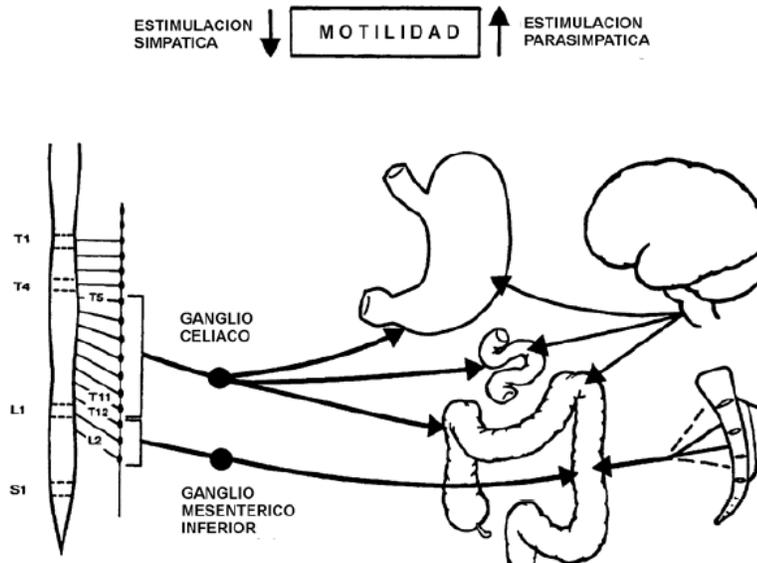
aparece como el más importante iniciador; estos cambios postoperatorios incluyen concentraciones aumentadas de los factores de coagulación, actividad plaquetaria potenciada y fibrinólisis disminuida. Al comparar técnicas anestésicas durante el acto quirúrgico, la anestesia peridural frente a la anestesia general aparece reducir significativamente estos eventos, a su vez, durante el post-operatorio, uno de los factores más importantes es un adecuado control del dolor, dado que este permite disminuir ostensiblemente la respuesta al estrés y permite una buena movilidad del paciente durante este periodo disminuyendo el estrés venenoso producido por el reposo.

**4.2.3.15 Funcion pulmonar.** Las lesiones o incisiones quirúrgicas torácicas y abdominales altas reducen substancialmente la función pulmonar, esta reducción es consecuencia principalmente del dolor, de la disfunción diafragmática y de un tono aumentado de la musculatura abdominal e intercostales bajos. Una buena y bien controlada técnica de analgesia post operatoria puede reducir ostensiblemente este deterioro de la función pulmonar y se ha relacionado con una disminución de la incidencia de complicaciones pulmonares como atelectasias, neumonía y falla respiratoria<sup>25</sup>.

**4.2.3.16 Sistema gastrointestinal.** El íleo postoperatorio es una complicación quirúrgica mayor con un costo financiero en los EEUU de US \$750.000.000. La causa no está aun bien definida, pero la teoría más comúnmente aceptada es que el dolor abdominal activa reflejos espinales que inhiben la motilidad intestinal; además, el estrés quirúrgico induce hiperactividad simpática que al actuar sobre los intestinos inhibe la actividad propulsiva de este.<sup>23</sup>

El alivio del dolor actuaría sobre los mecanismos mencionados anteriormente, productores de un íleo paralitico post operatorio.

Figura 7. La estimulación simpática, inhibe la motilidad gastrointestinal.



**4.2.3.17 Funcion inmune.** Tanto la función inmune celular como humoral están disminuidas después de la cirugía. Aunque la causa de ella está poco clara, muchos mediadores de la respuesta al estrés quirúrgico son potentes inmunosupresores. Esta inmunosupresión típicamente dura varios días y puede predisponer al paciente a desarrollar infecciones postoperatorias y probablemente facilitar el crecimiento de tumores y metástasis. Una adecuada anestesia y un control adecuado del dolor post operatorio hacen que esta supresión de la respuesta inmune sea menos acentuada<sup>24</sup>

**4.2.3.18 Orígenes del dolor inducido por la cirugía.** En este trabajo trataremos el dolor agudo y más específicamente el dolor postoperatorio ya que es importante destacar que la etiología del dolor en la incisión puede ser diferente a la inflamación inducida por el antígeno, la inyección de formalina, y la inyección de capsaicina y por lo tanto, las respuestas a los tratamientos también pueden ser diferentes<sup>25</sup>.

**4.2.3.19 La sensibilización y la hiperalgesia.** Se reconoce que la lesión le ocasiona dos cambios en la capacidad de respuesta del sistema nociceptivo, la sensibilización periférica y la sensibilización central. En conjunto, estos cambios en el procesamiento de la información nociceptiva y no nociceptivos son los que supuestamente contribuyen al dolor postoperatorio agudo.

La sensibilización periférica consiste en las fibras aferentes primarias y se caracteriza por disminución del umbral de respuesta, un aumento de la magnitud respuesta a los estímulos por encima del umbral, un aumento de la actividad espontánea, y un aumento de tamaño del campo receptivo (es decir, la zona desde la que los estímulos pueden evocar los potenciales de acción en los aferentes). Aunque ha sido difícil identificar, y ha llevado a especular que no juega un papel importante en la hiperalgesia mecánica en el dolor postoperatorio; sin embargo, Información nociceptiva, puede mejorar las respuestas de las neuronas de transmisión del dolor en el sistema nervioso central. Este fenómeno se denomina como la sensibilización central; entonces en definitiva la sensibilización periférica lleva a la hiperalgesia primaria, definida como una respuesta exagerada provocando dolor en el sitio de la lesión. La sensibilización central lleva a la hiperalgesia secundaria, que se define como las respuestas de aumento del dolor evocado por estímulos de fuera de la zona de la lesión. Por lo que el dolor espontáneo de la zona que rodea la incisión y la hiperalgesia primaria mecánica son quizás más pertinentes para el dolor agudo y la mejora en los resultados en el período perioperatorio.

**4.2.3.20 Iperalgesia mecánica primaria.** El dolor en respuesta a los estímulos mecánicos en la incisión representa hiperalgesia mecánica primaria, una respuesta exagerada causada por la activación debido al daño de las fibras primarias aferente sensoriales. Con modelos experimentales se pudo destacar que el umbral de retirada reducida se mantiene durante un período mayor que el comportamiento no evocado de protección. Por lo tanto, la desaparición del dolor en reposo y la persistencia del dolor con las actividades y en respuesta a estímulos mecánicos en el sitio de la herida están presentes en los pacientes después de la cirugía y después de incisiones experimentales.

**4.2.3.21 La sensibilización de fibras aferentes primarias.** Los nociceptores aferentes primarios son un blanco ideal para entender mejor los mecanismos del dolor agudo y la hiperalgesia y la investigación biomédica directamente dirigidas a receptores específicos para el manejo del dolor agudo. Sin embargo, estos mecanismos que favorecen el dolor en la incisión a nivel de la terminal aferente primaria no se entienden bien. Los rasgos característicos de la sensibilización inducida experimentalmente de las fibras aferentes primarias periféricas son una disminución del umbral de respuesta, un aumento de la magnitud respuesta a los estímulos por encima del umbral, o un aumento de la actividad espontánea. Las fibras aferentes primarias suelen tener un pequeño campo receptivo. Un mecanismo adicional para la sensibilización es un aumento en el tamaño del campo receptivo. Muy a menudo en experimentos con animales, el calor se ha utilizado para estudiar las propiedades nociceptores y la capacidad de respuesta, en particular, la sensibilización de la lesión. Los nociceptores se ha demostrado que se estimulan al sensibilizase al calor. Sin embargo, la correlación de la sensibilización de fibra con

los estímulos mecánicos, sólo se ha reportado raramente a pesar de cuidadosas pruebas en varios modelos lesiones periféricas.

**4.2.3.22 Neuronas del asta dorsal de sensibilización.** Dado que la evidencia que indica persistencia de dolor es en parte generado por cambios prolongados en la excitabilidad de las neuronas centrales, una estrategia común para disminuir el dolor postoperatorio es reducir el desarrollo de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal. Las características de respuesta de las neuronas del asta dorsal representan los componentes individuales del proceso de sensibilización central.

Además de esta serie de cambios en el paciente recién operado, suelen presentarse dolores que pueden ser inducidos por la cirugía pero no necesariamente por la incisión quirúrgica.

El daño de las fibras musculares sensibiliza al SNC, con lo que se aumentan y prolongan la excitabilidad de los reflejos neuronales medulares. Iniciado éste ciclo se estimulan las neuronas del asta anterior, lo que genera contracción y espasmo con aumento de la aferencia nociceptiva. El espasmo muscular en los miembros periféricos estabilizados es casi inexistente, pero es una complicación común en las intervenciones abdominales o torácicas. Estas contracturas son habitualmente poco dolorosas pero cuando se producen espasmos francos pueden generar dolor de suficiente magnitud como para superar al dolor de la incisión, y son refractarios al tratamiento con opioides. La posición del paciente durante la cirugía, en los traslados, en la sala de recuperación o al llegar a su cama, puede agravar los espasmos musculares.

Puede producirse dolor por compresión en sitios de contacto durante la cirugía, y estaría relacionado a isquemia de la piel y tejidos subyacentes. Más importante son los dolores por compresión o tracción neural intraquirúrgica. Su mejor tratamiento es la prevención, pero de ocurrir, el miembro afectado debe protegerse contra nuevas injurias hasta que se recuperen el déficit sensitivo o motor.

Comparado con el dolor somático postquirúrgico, que suele ser bien identificado y localizado en una región específica del organismo con características definidas, el dolor visceral es usualmente mal definido temporo y espacialmente. "Referido" a regiones diferentes de la zona de incisión y habitualmente mal diagnosticado. Es muy común luego de cirugías de abdomen y tórax debido a la irritación pleural o peritoneal y mal definido debido a la falta de segmentación topográfica de éstas estructuras; se suma a los efectos y sintomatología del dolor somático en especial en presencia de tubos de drenaje abdominal o torácico.

La isquemia de miembros o la distensión vesical desencadenada por el acto quirúrgico, pueden producir tanto o más discomfort que el dolor originado por la incisión.

Diferentes experimentos farmacológicos indican que dolor en la incisión no siempre responden de manera similar a otros modelos de dolor agudo. Por lo tanto, los mecanismos para el mantenimiento de conductas de dolor después de una incisión son diferentes a los mecanismos descritos para los modelos inflamatorios, neurógena o neuropática de la hiperalgesia. Estos datos también sugieren que los modelos que se basan en sistemas de receptores diferentes para el desarrollo y mantenimiento de la conducta del dolor no pueden predecir la analgesia en los pacientes con dolor postoperatorio.

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Tabla 3. Factores del dolor postoperatorio.

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
Fisiopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No suele ser biológicamente útil.</li> <li>- Lesión tisular bien definida (quirúrgica)</li> <li>- Respuesta peligrosa ante el estrés.</li> </ul>
Psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expectativas de aparición y resolución.</li> <li>- Miedo a la muerte, a la amputación y a la pérdida de control.</li> <li>- La privación de sueño exagera los efectos adversos.</li> </ul>
Implicaciones terapéuticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los agentes antiinflamatorios periféricos son útiles.</li> <li>- El bloqueo nervioso periférico es efectivo.</li> <li>- El bloqueo central (anestésicos locales) es efectivo.</li> <li>- Los narcóticos espinales son efectivos.</li> <li>- Los ansiolíticos probablemente son efectivos.</li> <li>- Los métodos psicológicos son útiles.</li> <li>- Tradicionalmente no es controlable por el propio paciente.</li> <li>- Participación del paciente en el tratamiento efectivo.</li> <li>- Pueden ser útiles las estrategias cognitivas de afrontamiento.</li> <li>- Evitable.</li> </ul>

Fuente: AMAYA GO; BEJARANO DF. y PATIÑO LH. Dolor agudo y postoperatorio en adultos y en niños. Aced. Bogotá. 1a Edición. 1995.

**4.3.1 Factores que influyen en la percepción del dolor en el niño.** El dolor es único entre las funciones neurológicas, debido al grado de plasticidad en la neurofisiología del dolor. Aunque la madurez estructural y funcional se alcanza a temprana edad, los cambios anatómicos y funcionales relacionados con los efectos de cada experiencia dolorosa, ocurren a través de la vida.<sup>26</sup>

Tabla 4. Factores que afectan la percepción del dolor.

Sexo	Estilo para hacer frente y tolerar el dolor.
Edad	Aspectos emocionales (miedo, ansiedad)
Nivel cognoscitivo	Experiencias dolorosas pasadas.
Cultura	Entorno
Conducta de los padres	Conducta de los profesionales.

Fuente: Dolor en niños: atención primaria, procedimientos hospitalarios, postoperatorio y anestesia local Joseta Rivera Luján y Fco. Javier Travería Casanovas <sup>26</sup>

**4.3.2 Factores biológicos.** La variación genética lleva a diferencias en la cantidad y tipo de neurotransmisores y receptores que media el dolor <sup>22</sup>. Se sabe poco acerca de los genes responsables de la percepción y modulación del dolor. Las observaciones de patrones familiares de expresión del dolor pueden ser, en parte, causados por rasgos genéticos y no simplemente ser el resultado de factores psicológicos.

El género también puede influir la percepción del dolor. Se han descrito diferencias sexuales en la respuesta dolorosa durante el período neonatal, pero el efecto no se ha informado consistentemente en grupos mayores.

**4.3.3 Factores cognoscitivos.** Los niños más pequeños informan niveles más grandes de dolor y angustia durante procedimientos dolorosos que los niños mayores, posiblemente debido a la carencia de la capacidad de comprender los conceptos abstractos de causalidad o valor del dolor. Los niños mayores son capaces de entender mejor el significado y las consecuencias del dolor. Los adolescentes puede que no verbalicen con facilidad su dolor debido a que suponen que el personal de salud sabe que ellos tienen dolor. También puede ser que rechacen decir que tienen dolor debido a que los puedan considerar “bebés”.

**4.3.4 Factores psicológicos.** El significado que el dolor tiene para los niños puede afectar su percepción. Por ejemplo, el dolor quirúrgico después de corregir una

marca de nacimiento, se puede tolerar mejor que el dolor quirúrgico después de remover un tumor canceroso. El primero se puede considerar positivo y evocar respuestas de conducta que reducen la percepción del dolor. El segundo se puede experimentar como atemorizante y evocar ansiedad o depresión, lo cual puede exacerbar la percepción del dolor.

Los niños consistentemente informan que temen más a las agujas y pueden negar que tengan dolor para evitar una inyección. Los sentimientos de carencia de control pueden intensificar la percepción del dolor. Cuando algo “se le hace” a un niño, en vez de ser algo que “se hace con” un niño, éste no tiene control de la situación, lo que causa temor y ansiedad, y por tanto amplifica la experiencia dolorosa. Los niños que tienen una percepción de control sobre una situación y se comprometen en ella, responden con conductas de más adaptación.

La ganancia secundaria es un término usado para describir los beneficios psicológicos de expresar conductas dolorosas. La evaluación del dolor de un niño debe incluir una evaluación de los beneficios del niño al expresar dolor. ¿El niño deja de asistir al colegio o a otras actividades, consigue más atención o tiene otros beneficios secundarios? Si es así, esto puede influir en la intensidad percibida del dolor o en la persistencia de conductas dolorosas después que el dolor ha disminuido.

**4.3.5 Factores socioculturales.** Se ha hecho más investigación en adultos, sobre cómo la cultura influye en las respuestas dolorosas. Estas investigaciones sugieren que existen diferentes patrones de respuesta al dolor en los diversos grupos culturales<sup>14</sup>. Estas diferencias se pueden deber a niveles distintos de neurotransmisores o respuesta a analgésicos o, pueden resultar de expectativas culturales o sociales aprendidas. Se ha comunicado que los niños chinos necesitan menos analgesia después de quemaduras que los niños occidentales. En contraste, se encuentran pocas diferencias en los niños asiático-americanos, latinoamericanos, árabe-americanos y alemanes <sup>2</sup>. De todos modos, se hace necesaria más investigación.

#### **4.4 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR**

La evaluación del dolor en el lactante necesariamente es indirecta (información de los padres) e incluye la observación del llanto, expresión facial, respuestas autonómicas y actividad conductual o motora. La expresión facial es el indicador más válido de dolor en neonatos y lactantes. Desde los 6 meses ocurre la conducta anticipatoria manifestada por la postura y el movimiento protector de la extremidad.

Los padres, pediatras y otros trabajadores de salud son constantemente desafiados a interpretar cuándo las manifestaciones de molestia, en niños que aún no hablan, representan dolor, miedo, hambre, disconfort o un rango de otras emociones o percepciones. Cuando las respuestas fisiológicas y conductuales al dolor son confusas, pueden utilizarse para aclarar la situación, ensayos terapéuticos con medidas de confort (alimentación, protección) y analgésicos.<sup>25</sup>

Los preescolares de 3 a 7 años son capaces de describir algunos aspectos de la localización, intensidad y calidad del dolor. Cuando es factible, este es mejor evaluado preguntando a los niños directamente acerca de estas características de su dolor. El dolor puede ser referido hacia áreas adyacentes, como el dolor de cadera hacia el muslo o rodilla. En la mayoría de casos a los pacientes se les debe creer.

Los niños de 8 años o más pueden utilizar las escalas analógicas visuales estándar de color.

En los escolares los métodos de autoregistro del dolor utilizando escalas de puntaje para su intensidad también han probado ser particularmente útiles, y correlacionan bien con los puntajes simultáneos de sus padres.

En los adolescentes, los aspectos emocionales y psicológicos en la experiencia del dolor son más probables de ser expresados en el autoregistro del dolor. Debido a que su conducta es más reprimida, y en ausencia de una herramienta validada de evaluación del dolor específica para las necesidades de los adolescentes, puede ser de ayuda utilizar un instrumento más comprensivo de autoregistro (como el Cuestionario de Dolor McGill). Al margen de la edad, se debe invertir tiempo en enseñar y practicar el uso de instrumentos de autoregistro. Cuando está presente, el dolor debe ser evaluado en forma regular y frecuente.

Los signos fisiológicos y conductuales son útiles pero pueden ser desorientadores en ciertas situaciones. Un niño de 18 meses puede gritar y hacer muecas durante un examen del oído debido al miedo y ansiedad más que al dolor; así, una escala de conducta que da puntaje a estas expresiones de distrés en este caso sobreevaluaría el dolor. Al contrario, los niños con dolor persistente poco aliviado debido al trauma, cirugía o cáncer, con frecuencia se apartan de su entorno y parecen muy quietos, llevando a los observadores a concluir falsamente que ellos están confortables o sedados. En estas situaciones, la dosificación aumentada de analgésicos puede hacer que el niño esté más alerta e interactivo. Similarmente, los neonatos e infantes pequeños pueden cerrar sus ojos, fruncir sus cejas y cerrar sus

puños en respuesta al dolor. La analgesia adecuada frecuentemente es asociada con la apertura de ojos y desenvolvimiento adecuado en sus ambientes

Tabla 5. Signos de comportamiento primario que indican dolor en los niños.

Signos de comportamiento	Duración del Dolor	
	Breve	Persistente
Llanto	+	
Expresión facial afligida	+	
Trastornos motores (localizados y en todo el cuerpo)		+
Desinterés por el entorno		+
Capacidad de concentración disminuida		+
Trastornos del sueño		+

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, Nº 2 Oct. 2001 - Mar. 2002.

En la actualidad no existe una técnica uniforme, ampliamente aceptada y fácil de administrar para evaluar el dolor en los niños, sobre todo en los más pequeños. La evaluación del dolor debe estar de acuerdo con:

- La etapa de desarrollo del niño.
- La severidad y cronicidad de la enfermedad.
- El procedimiento médico o quirúrgico.
- El ambiente.

Se han diseñado escalas, las cuales permiten acceder al estado subjetivo del paciente con el doble fin de:

- Obtener la máxima información sobre las distintas dimensiones de la percepción del dolor (intensidad, localización, duración, frecuencia).
- Valorar sus cogniciones y reacciones emocionales ante la experiencia dolorosa.

Son ampliamente utilizados en la investigación y práctica hospitalaria ya que resultan útiles para obtener una rápida visión de las dificultades del paciente sobre las que poder indagar posteriormente. Además, pueden servir como una medida pre/post-tratamiento y como medio de llegar a una descripción “objetiva” de la subjetividad del individuo.

Las técnicas de evaluación se pueden clasificar en auto-informes, observación de conducta o medidas fisiológicas. Las evaluaciones que usan múltiples mediciones (por ejemplo, de comportamiento o conducta y fisiológica) y que miden diferentes aspectos de la experiencia dolorosa (por ejemplo intensidad, localización, patrón, contexto y significado) se conocen como multidimensionales y pueden resultar en un enfoque más seguro de las experiencias dolorosas del niño<sup>25</sup>.

Tabla 6. Ejemplos de escalas de dolor pediátricas.

ESCALA	TIPO	EDADES	PUNTUACION
CRIES	Observacional (conductas y fisiológicas)	Infantes <1 año	5 indicadores 0,1, ó 2; 0=no dolor,10=máximo dolor
CHEOPS	Observacional (conductas)	Niños postoperatorio 1-7 años	6 indicadores anotados; 4=no dolor,13=máximo dolor
FLACC	Observacional (conductas)	Niños <3 años o niños quienes no pueden dar autoinforme	5 indicadores anotados 0-2; 0=no dolor;10=máximo dolor
CARAS	Autoinforme	Niños de 3-12 años	Cara feliz=no dolor; cara más triste=máximo dolor Cada cara tiene un valor numérico para obtener la puntuación 0-10
NUMERICA	Autoinforme	Niños >7 años	0=no dolor;10=máximo dolor
ESCALA VISUAL ANALOGA	Autoinforme	Niños >7 años	Línea de 10cm; 0=no dolor;10 máximo dolor

Fuente: PEDIATRIC ACUTE PAIN MANAGEMENT, ROBERT P. BRISLIN, DO, JOHN B. ROSE, MD.

## 4.5 EVALUACIÓN DEL DOLOR POR AUTOINFORME

El dolor es una experiencia subjetiva y los métodos de auto-informe se consideran el “estándar de oro” para la evaluación del dolor. Los niños tienen palabras para el dolor a los 18 meses de edad. El desarrollo cognoscitivo es suficiente para comunicar el grado de dolor (poco o mucho) a los tres o cuatro años. Los niños en edad escolar y los adolescentes que comprenden los conceptos de orden y numeración, son capaces de proveer grados más detallados de intensidad y descripciones de la cualidad y localización del dolor <sup>25</sup>. La capacidad de un niño para usar herramientas que evalúan dolor, se puede medir al pedirle que realice una prueba simple de colocar en serie objetos de diferentes tamaños del más pequeño al más grande o que cuente hasta 100 de 10 en 102.

Existen diversos tipos de autoinforme que se adaptan a diferentes necesidades y estados del desarrollo del paciente pediátrico. Los métodos más comunes son: métodos proyectivos, entrevistas, escalas analógicas visuales, autorregistros y cuestionarios. Los tres últimos son los más utilizados por la sencillez del procedimiento y porque se adaptan mejor a la evaluación rápida y fiable tan necesaria en el medio hospitalario. Menor atención ha recibido la entrevista y las pruebas proyectivas. Dentro de estas escalas que se pueden usar en niños, se tienen las siguientes<sup>25</sup>

- Escalas de intervalo. Permiten que los pacientes infantiles proporcionen información directa sobre la gravedad, localización, duración e intensidad del dolor, así como conocer la respuesta a los diferentes tratamientos. Sin embargo, plantean la dificultad de establecer intervalos regulares para una experiencia perceptual continua, a lo que se añade la dificultad cognitiva de los más pequeños para comprender la etiquetas (especialmente las verbales)

Dentro de las escalas de intervalo se incluyen las escalas numéricas y verbales y las analógico-visuales.

- Escalas numéricas y verbales. En estas la intensidad del dolor se gradúa en intervalos con etiquetas numéricas o verbales (de 0 a 5 o de 0 a 10; nada de dolor/dolor ligero/moderado/intenso...).

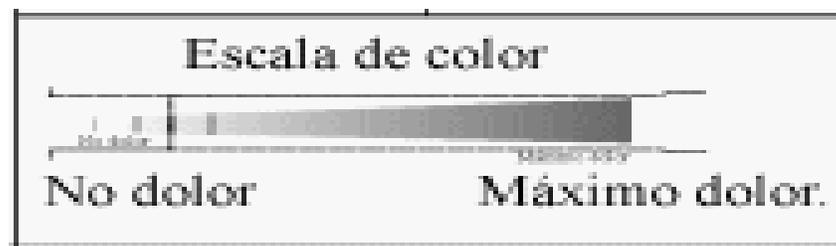
Figura 8. Escala numérica del dolor.



- Escala de colores. La escala consiste de una regla que tiene por un lado una graduación de color que va del blanco o rosa pálido (no dolor), al rojo intenso (dolor máximo). El paciente indica con un cursor el lugar de intensidad de color según su dolor. Por el otro lado de la regla el cursor marca la distancia en milímetros de 0 a 10 en aumentos de 0.25. Se usa en niños mayores de cinco años.<sup>25</sup>

Los pre-escolares de tres años pueden localizar su dolor con un dibujo. Este consiste de una silueta de un niño visto de frente y de espalda. Con frecuencia no se muestran el pelo ni los genitales y las características faciales no representan un sexo o etnia específicos. Se le pide al niño que haga una marca para indicar el área del dolor, que sombree el área dolorosa o que elija crayones de varios colores que representen grados diferentes de dolor. Aunque pueden existir variaciones individuales, los niños con frecuencia eligen el rojo, negro o púrpura para indicar dolor severo. El uso de este esquema puede dar información importante acerca de la percepción de los niños de la intensidad, calidad y localización del dolor. Al utilizar dibujos seriados se puede delinear la trayectoria del dolor durante el período postoperatorio o para niños con dolor crónico o episódico.<sup>25</sup>

Figura 9. Escala de color.



- Escala de fichas de hester o poker chip tool. Es una herramienta del tipo de evaluación ordinal concreta. Se ha usado para evaluar la intensidad del dolor en niños por lo menos de cuatro años. Se les da a los niños cuatro fichas y se les dice

que una ficha es un poquito de dolor y cuatro es el dolor más fuerte que pueden tener. Se les instruye para que elijan el número de fichas de acuerdo con el dolor que tengan en el momento.

Es muy utilizado en la evaluación del dolor de niños de 3 a 13 años <sup>25</sup>. Este cuestionario también ha sido utilizado con padres para cuantificar el dolor de sus hijos.

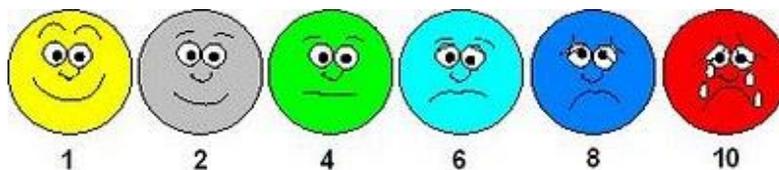
- Escalas de caras. Son escalas análogas. Hay varias: Escala de Wong-Baker (1988), escala de caras de dolor de Bieri (1990), escala revisada de caras de dolor de Bieri (2001). Se diferencian en el número de caras y en que la primera usa caras que expresan sonrisa o temor y las dos últimas utilizan caras neutras para evitar los problemas asociados con esas expresiones. Se le pide al niño que elija la cara que corresponde a su dolor. Los niños muy pequeños tienden a elegir en los extremos de tales escalas (efecto todo o nada), por tanto se recomienda en niños de por lo menos cuatro años <sup>25</sup>.

Figura 10. Escala de las siete caras.



Una progresión de caras más detalladas, con fotografías organizadas verticalmente, la escala de OUCHER, se usa en niños de por lo menos tres años y se pueden hacer específicas según sexo y etnia. Los niños más pequeños pueden pensar que tienen que elegir la cara más feliz y no la que se relaciona con su dolor<sup>25</sup>.

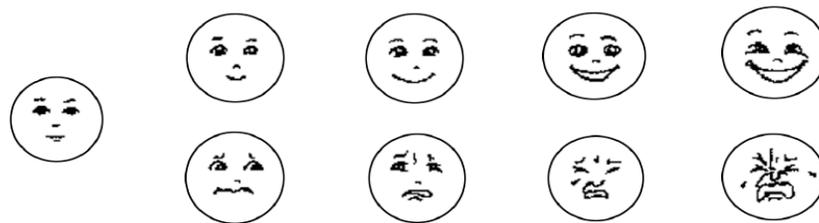
Figura 11. Escala de colores de seis caras.



Se han elaborado diversas versiones de este instrumento, variando tanto el número de caras como el nivel de evaluación de sus propiedades psicométricas. Ejemplos

de estos instrumentos son “la escala de las nueve caras”, “la escala de siete caras” , “la escala de caras de Wong-Baker” y el “termómetro del miedo”<sup>25</sup>. La “escala de las nueve caras” (the nine face scale) consta de nueve rostros de los que cuatro representan diversas magnitudes de afecto positivo, cuatro afecto negativo y uno representa una cara neutra (Fig. 6).

Figura 12. Escala de las nueve caras.



Sus principales ventajas residen en la adecuación de sus propiedades psicométricas y en que es fácil de usar con niños pequeños, por lo que cada vez está más presente en las investigaciones sobre evaluación del dolor, así como la adecuación de sus propiedades psicométricas.

Figura 13. Escala de las cinco caras.



- Escala visual análoga. Puede operar para niños de seis años en adelante. Consta de una línea horizontal de 10 centímetros en la cual, un extremo está marcado “no dolor” (0) y el extremo opuesto como “el peor dolor posible”(10). El paciente hace una marca en el sitio correspondiente a la intensidad del dolor. Una variación útil en esta escala es agregarle colores y hacerla vertical como un termómetro.

Figura 14. Escala visual analógica – EVA.

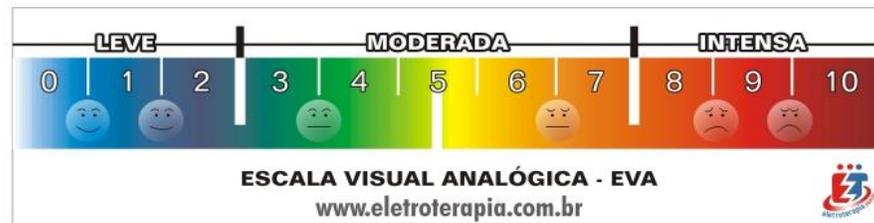
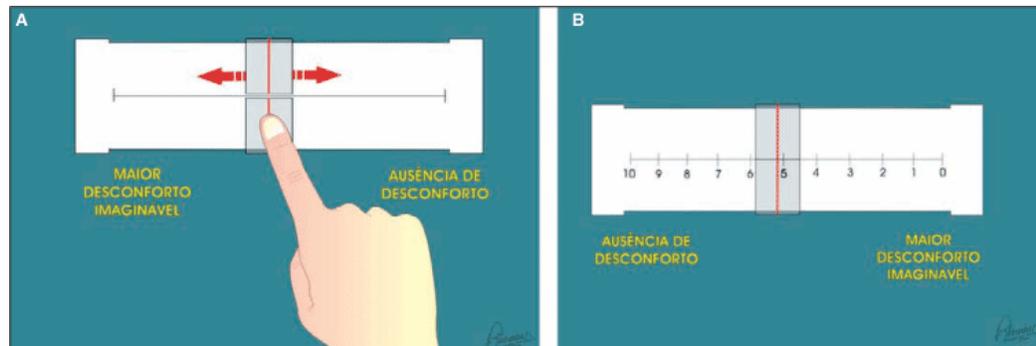


Figura 15. Escala visual analógica – EVA. 15.B. Escala visual analógica – verso.



- Escala frutal análoga. Se hace con base en frutas de diferentes tamaños (organizadas de menor a mayor). El tamaño indica la intensidad del dolor.
- Métodos proyectivos. Uno de los más comunes es la interpretación de los dibujos del niño, ya que estos pueden ser una forma de expresión de su dolor. Determinadas características de los dibujos, como densidad de las líneas, número y tipo de figuras, inclusión de partes del cuerpo (dientes, ojos, miembros, cabeza y genitales) y/o lesiones en las zonas representadas pueden ser un reflejo del estado anímico del niño. Otro tipo de pruebas se basan en la selección de colores, dibujos, interpretación de caricaturas, etc.<sup>25</sup>

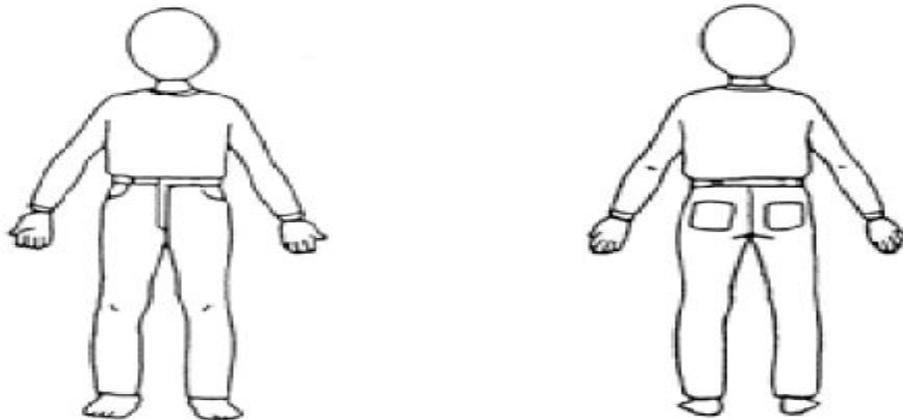
#### 4.6 ENTREVISTAS ESTRUCTURADAS

Permiten evaluar de forma completa la experiencia dolorosa, sin centrarse únicamente en los aspectos cuantitativos. Un ejemplo de estos instrumentos es

“The Pediatric Pain Questionnaire” que consta de las siguientes ocho preguntas relacionadas directamente con el dolor:

- Nombra tres cosas que han provocado que sientas dolor.
- Rodea las palabras que describen el dolor entre una lista que se le presenta al sujeto.
- ¿De qué color es el dolor?
- Cuando tengo dolor me siento,....
- Recuerda el peor dolor que hayas tenido. ¿Cómo fue? Dime cómo te sentiste.
- ¿Qué te ayuda a sentirte mejor cuando tienes dolor?
- ¿Qué tiene de bueno el dolor?
- ¿Sientes dolor ahora?... Si contesta que sí, se le entrega un dibujo del contorno de una figura humana para que marque la zona donde le duele.( Figura 16)
- Se puede utilizar con niños y con adolescentes. Entre sus ventajas destaca que puede ser aplicado de forma individual o colectiva y que se completa en sólo 10 ó 15 minutos.

Figura 16. Esquema corporal del cuestionario de dolor pediátrico.



**4.6.1 Cuestionarios.** Los cuestionarios pueden ser una fuente de información adicional sobre la causa del dolor, las actitudes del niño, su entendimiento del dolor,

el entorno familiar, habilidad verbal para describir y conocer las experiencias anteriores de dolor. Tiene en cuenta el estado de desarrollo de los niños, valorando la intensidad, sensibilidad, afectividad, cualidad y localización. A continuación destacamos algunos de los cuestionarios más utilizados en la práctica clínica:

1. The Pain Coping Questionnaire/“Cuestionario de afrontamiento del dolor”): Es una nueva medida de afrontamiento del dolor para niños y adolescentes, que consta de ocho subescalas (búsqueda de información, solución de problemas, búsqueda de apoyo social, auto-instrucciones, distracción comportamental, distracción cognitiva, externalización e internalización), que a su vez se agrupan en tres factores: acercamiento, evitación focalizada en el problema y evitación centrada en la emoción.

- La escala de acercamiento mide los intentos de tratar con el dolor y el uso de métodos activos para regular los sentimientos en esta situación.
- La escala de evitación centrada en el problema recoge los intentos de alejarse del dolor, con las subescalas de auto-instrucciones positivas, distracción comportamental y escalas de distracción cognitiva.
- La evitación centrada en la emoción mide estrategias de afrontamiento que permiten la libre expresión de sentimientos, lo que refleja una falta de esfuerzo por graduar los sentimientos cuando hay dolor.

2. The Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT)/“La escala de dolor pediátrico en adolescentes”.

Esta escala evalúa la localización del dolor, su intensidad y cualidad en niños de 8 a 17 años. La puntuación incluye tres componentes: un dibujo del contorno de cuerpo, una escala de intensidad gráfica y un listado de adjetivos de dolor.

3. The Abu-Saad Paediatric Pain Assesment Tool .Consta de 32 palabras descriptores de dolor y una escala de 10 centímetros con graduaciones cada cm (en un rango de “No me duele” a “Tengo dolor severo”) y un número de preguntas que valoran la influencia del dolor en la vida diaria y las estrategias de afrontamiento que utiliza el niño.

**4.6.2 Autorregistros.** Tienen la ventaja de presentar la conducta de dolor en el mismo momento que se produce. Por ello son muy utilizados en situaciones naturales.<sup>25</sup>

3 Pain Diary/“Diario de dolor”. Autoinforme con formato de diario, que incluye una escala de respuesta tipo Likert con la siguiente gradación: 0=nada de dolor, 1= dolor ligero, 2= dolor medio, 3= dolor moderado, 4= dolor severo; 5= dolor muy severo y la pregunta: ¿Cuánto dolor estás experimentando ahora? El dolor se evalúa dos veces al día durante el periodo post-quirúrgico. La puntuación se obtiene con la suma de los ítems que el niño puntúa por encima de dos. Los estudios psicométricos realizados apoyan la validez de este instrumento.

Figura 17. Diario del dolor.

**Diario del dolor**

**Día 1**

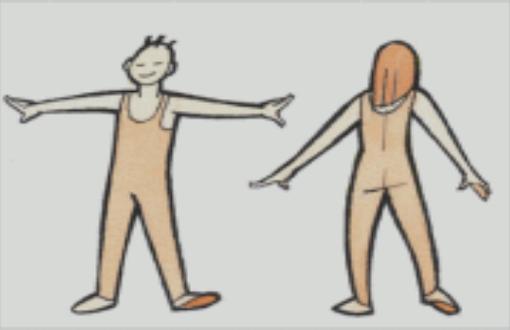
1. ¿Ha tenido dolor debido a su enfermedad actual?

Sí       No       No sabe

2. Puntúe entre 1 a 10, teniendo en cuenta que 0 sería ausencia absoluta de dolor y 10 sería el peor dolor imaginable. ¿Cuál es la intensidad de su dolor?

Intensidad: \_\_\_\_\_

3. Sombree sobre el dibujo las áreas donde siente actualmente dolor y señale con una X la zona donde el dolor sea mayor.



4 Evaluación del dolor por observación. Las herramientas de evaluación del dolor que miden la conducta relacionada con el dolor, se deben usar cuando el autoinforme no se puede obtener o para suplementar las medidas fisiológicas o de autoinforme. Es importante cuando se usa este tipo de evaluación, saber discriminar entre la angustia o la agitación de causas diferentes al dolor, por ejemplo el temor a las agujas.

La expresión facial ha sido la más ampliamente estudiada de las medidas de evaluación de conducta en el dolor. Es el indicador más confiable y consistente de dolor en todas las poblaciones y como tal, se debe considerar el “estándar de oro” de las respuestas de comportamiento para el dolor en los infantes. Las expresiones faciales de los infantes que experimentan dolor agudo incluyen las siguientes características: ojos fuertemente cerrados, cejas fruncidas, alas nasales amplias y abultadas, surco nasolabial más profundo, boca en forma de cuadrado y lengua tensa cóncava.

Existen también sistemas que evalúan la posición del cuerpo como el Sistema de Codificación Corporal del Lactante que es una medida de conducta para evaluar la actividad motora gruesa; sin embargo, la actividad corporal parece menos específica al dolor que la expresión facial en lactantes prematuros y a término<sup>14</sup>.

Y también existen sistemas que combinan las anteriores como la escala CHEOPS (The Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale). Este sistema incluye la observación seriada de seis distintas conductas: llanto, expresión facial, expresión verbal, posición del tronco, movimiento de piernas e intentos de tocar el sitio doloroso. Se asigna puntaje a cada una de estas conductas cada 30 segundos durante un tiempo determinado. Esta escala tiene un alto nivel de confiabilidad, pero su naturaleza la hace poco práctica

Finalmente La mayoría de estas escalas se han validado sólo para dolor agudo, y a modo de conclusión, presentamos una selección de las pruebas que se recomienda utilizar en cada nivel de edad, junto a la información que pueden proporcionar los niños en cada nivel evolutivo (Tabla 7).

Tabla 7. Instrumentos más adecuados para evaluar el dolor en cada nivel educativo.

<b>Instrumentos más adecuados en cada nivel educativo (adaptado de Chambers y McGrath, 1998)</b>		
Primera infancia (2 años)	Información de la sensación de dolor pero no de su intensidad	Pedir percepción del dolor de forma directa en un lenguaje familiar para el niño y con la ayuda de los padres
Preescolares (4- 5 años)	Pueden usar medidas estandarizadas	Poker Chip Tool (Hester, 1985)
Escolares (6-7 años)	Pueden ser una medida fiable y cuantificable de su dolor	Escalas de caras Escala de las siete caras Termómetros del miedo

		The Word Rating Scale VAS Diagramas corporales Oucher
Adolescentes	Pueden distinguir los aspectos sensoriales y afectivos del dolor	The Word-Graphic Rating Scale (Savedra et al, 1990)

Fuente: Regional anesthesia in children (capítulo 44), Miller RD (ed): Anestesia, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 1565.

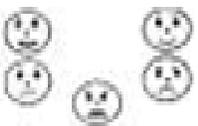
#### 4.7 MEDIDAS FISIOLÓGICAS DEL DOLOR

El dolor es un elemento estresante que activa mecanismos compensatorios del sistema nervioso autónomo. La estimulación del sistema nervioso simpático produce la respuesta de lucha y huida, que incluye taquicardia, vasoconstricción periférica, diaforesis, dilatación pupilar y aumento en la secreción de catecolaminas y hormonas adrenocorticoides<sup>20</sup>. Aunque son sensibles a los cambios en la intensidad del dolor, estos parámetros reflejan una respuesta global al estrés relacionado con el dolor y no se producen solamente como respuesta al dolor.

La medición precisa de respuestas fisiológicas y hormonales al dolor es típicamente invasiva, costosa y lenta y por tanto, no es apropiada bajo condiciones clínicas. Entonces, aunque los clínicos típicamente asocian el dolor con cambios en 10% a 20% de los parámetros fisiológicos medidos no invasivamente (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria), no existen herramientas estándar de evaluación del dolor que se basen de modo exclusivo en estos parámetros<sup>21</sup>.

Tabla 8. Valoración del dolor en la edad pediátrica.

ESCALA OBJETIVA: EDAD < 3 AÑOS ESCALA FISIOLÓGICO- CONDUCTUAL (+)			ESCALA SUBJETIVA: EDAD > 3 AÑOS	
PARÁMETRO	VALORACIÓN	PUNTUACIÓN	EDAD	ESCALAS
TA SISTÓLICA BASAL	AUMENTO <20% AUMENTO 20-30% AUMENTO >30%	0 1 2	3-6 AÑOS	 b) Escalas de color No dolor....máximo dolor
LLANTO	AUSENTE CONSOLABLE NO CONSOLABLE	0 1 2		

ACTIVIDAD	DUERME/NORMAL	0	A)NUMERICA 0_____10
MOTORA	MODERADA Y/O CONTROLABLE	1	6-12 AÑOS B)ANALOGICA VISUAL NO DOLOR___MAXIMO
ESPONTANEA	INTENSA Y/O INCONTROLABLE	2	DOLOR
EXPRESION FACIAL		0 1 2	C)ESCALAS DE COLOR NO DOLOR MAXIMO DOLOR
2-3 AÑOS EVALUACION VERBAL	DORMIDO.NO DOLOR	0	MAYOR DE 12 AÑOS A)NUMERICA 0_____10
	INCOMODO.SIN LOCALIZAR	1	B)ANALOGICA VISUAL NO DOLOR___MAXIMO DOLOR
	SE QUEJA Y LOCALIZA EL DOLOR	2	C)VERBAL NO DOLOR_____LEVE MODERADO_____GRAVE
< 2 AÑOS LENGUAJE CORPORAL	DORMIDO.POSTU RA NORMAL	0	PUNTUACION: 0 NO DOLOR
	HIPERTONIA.FLEXI ON DE EXTREMIDADES	1	1-3 LEVE
	PROTEGE O TOCA LA ZONA DOLOROSA	2	4-7 MODERADO >7 GRAVE
UNIDAD DE TRATAMIENTO DEL DOLOR. HOSPITAL DEL NIÑO JESUS DE MADRID (* De 1 mes-3 años: escalas conductuales; 3-7 años: escalas subjetivas cotejando con conductuales; en mayores de 7 años: escalas subjetivas. Si a una determinada edad se duda de la valoración, pasar a un grupo inferior. (+) Puede emplearse en pacientes no relajados, con nivel de conciencia disminuido o déficit neurológico.			

Fuente: Dolor en niños: atención primaria, procedimientos hospitalarios, postoperatorio y anestesia local Joseta Rivera Luján y Fco. Javier Travería Casanovas

## 4.8 TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS

El tratamiento del dolor en niños implica múltiples métodos que incluyen, manejo farmacológico, manipulaciones ambientales, terapia de la conducta, terapia física, etc. Sin embargo, uno de los componentes más importantes es la interacción del especialista tratante con el paciente y sus padres. Además requiere de una evaluación inicial previa a la cirugía, un plan anestésico individualizado y un estrecho control postoperatorio, ya que puede presentarse la posibilidad de modificar los planes de acción previos.<sup>27,28</sup>

La magnitud y duración del dolor están relacionadas con las características de la injuria, pero también influyen otros aspectos como la edad, la técnica anestésica y operatoria, el sexo, factores socioculturales y raciales, el estado emocional del paciente y su entorno, etc. Esto podría explicar en parte la variabilidad en la respuesta a la injuria y a la terapéutica.

El control del dolor agudo pediátrico ha sufrido en los últimos años cambios muy positivos. En la actualidad ya no se discute que los neonatos y lactantes son capaces de registrar y responder a estímulos dolorosos. Se han desarrollado herramientas para la evaluación del dolor en diferentes estadios de desarrollo y el dolor se está convirtiendo parte de las mediciones rutinarias en muchos centros.

El conocimiento de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de las drogas usadas en niños en general y de los anestésicos locales en particular, la creación de servicios de dolor agudo, el entrenamiento del personal de enfermería, las notables mejoras en el equipamiento y el acceso a mejor tecnología, han permitido convertir técnicas complejas como la analgesia regional, en opciones seguras para el control del dolor pediátrico. Otro paso adelante ha sido conocer la neurobiología y neurofisiología del desarrollo de las vías del dolor en el feto y en el neonato.

En la actualidad las pautas de manejo del dolor agudo enfatizan la importancia de la evaluación precisa del dolor, que en cualquier grupo de edad depende de cuatro aspectos básicos: cambios fisiológicos, respuesta hormonal, repercusiones psicológicas y cambios conductuales.<sup>28.</sup>

#### 4.9 ENFOQUES NO FARMACOLÓGICOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR

Varios métodos no farmacológicos pueden ser usados para aliviar el dolor, miedo y ansiedad, incluyendo entrenamiento para relajación, imaginación guiada, autohipnosis y un rango de medios físicos terapéuticos. En general, estos enfoques tienen buena efectividad y excelente seguridad. Así, un niño que tiene cáncer y que aprende autohipnosis o imaginación guiada para reducir el estrés por punciones lumbares, puede aplicar esta habilidad ante venipunturas o para permanecer inmóvil y calmado mientras recibe tratamientos de radiación o estudios por imágenes. En contraste, las técnicas no farmacológicas pueden no servir para algunos niños y no deberían ser usados como una excusa para retirar los analgésicos cuando son apropiados (Tabla 9)<sup>16</sup>.

Tabla 9. Métodos no farmacológicos de alivio del dolor.

De apoyo	Cognitivos	Conductuales	Físicos
Asistencia familiar	Distracción	Respiración profunda	Tacto
Información	Música	Relajación	Calor y frío *
Empatía	Visualización		Estimulación
Participación	Hipnosis		-neuroeléctrica
Juego			-transcutánea

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002<sup>16</sup>

Los enfoques físicos para el dolor incluyen uso de programas de ejercicios condicionantes aeróbicos y de fortalecimiento, así como estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS). Muchos niños con dolor crónico musculoesquelético llegan a estar inactivos y desmotivados. El ejercicio parece tener beneficios específicos relacionados al funcionamiento muscular y postura, y beneficios más generales relacionados a la mejora de la imagen corporal, mecánica corporal, sueño y ánimo. La TENS puede ser ensayada para muchas formas de dolor localizado. Es bastante segura, aunque la evidencia de eficacia en diversas situaciones es controversial. En neonatos e infantes pequeños sometidos a procedimientos dolorosos breves, la sucrosa oral provee alguna analgesia y excelente seguridad; la sucrosa no debería ser usada en lugar de medicaciones analgésicas cuando éstas sean necesarias y apropiadas. En general, el distrés de los procedimientos médicos

puede ser disminuido por un enfoque amplio para hacer del hospital o el ambiente del consultorio un lugar menos ominoso o terrible para los niños (Tabla 10).

Tabla 10. Manejo no farmacológico del dolor. Estrategias cognitivas apropiadas para la edad.

GRUPO DE EDAD	TÉCNICAS
Infante	Apaciguador – Fajamiento - Confortador táctil – Música
2° año (Toddler)	Soplar burbujas - juguetes de aparición repentina – Mirar por caleidoscopio – Libros – Televisión o videos.
Preescolar	Imaginación de superhéroe o historia contada – Soplar para alejar el dolor – Buscar objetos en dibujos – Mirar por caleidoscopio – Guante mágico que evita el dolor - Libros – Televisión o videos.
Escolar	Guante mágico – Interruptor del dolor - Soplar burbujas - Televisión o videos - Ensayo conductual (Teatro)
Adolescente	Transferencia táctil – Modelador - Televisión o videos - Imaginación – Conteo o numeración.

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002<sup>16</sup>

#### 4.10 FARMACOLOGÍA SEGÚN EL DESARROLLO

Debido a que la farmacocinética y la farmacodinamia de los analgésicos varían con la edad, los neonatos y niños pequeños responden los fármacos en forma diferente a los niños mayores y adultos. La vida media de eliminación de la mayoría de analgésicos es prolongada en neonatos y niños pequeños debido a sus sistemas enzimáticos hepáticos inmaduros. La depuración de analgésicos también puede ser variable en estos niños. El flujo sanguíneo renal, el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la secreción tubular aumentan dramáticamente en las primeras semanas y alcanzan los valores del adulto entre los 3 a 7 meses de edad. La depuración renal de analgésicos frecuentemente es mayor en preescolares que en adultos, mientras que en los infantes prematuros tiende a ser reducida. También hay diferencias relacionadas con la edad y la composición corporal y la unión a proteínas plasmáticas. El agua corporal total como fracción del peso corporal es mayor en neonatos, y en ellos –debido a las concentraciones séricas disminuidas de

albúmina y glicoproteína alfa 1 ácida–, la unión a proteínas para algunos fármacos es menor, resultando en altas cantidades de fármaco libre, no ligado. Es decir, la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos cambia durante el desarrollo. Hay unas tendencias relacionadas con la edad en algunas variables fisiológicas que son relevantes a la acción de los medicamentos (Tabla 11).<sup>16</sup>

Tabla 11. Farmacocinética y farmacodinamia de analgésicos en neonatos y lactantes.

SISTEMA FISIOLÓGICO	TENDENCIA RELACIONADA CON LA EDAD	IMPLICACIONES CLÍNICAS
Compartimientos corporales	Neonatos: Disminución en grasa y musculo; aumento en el agua y en el volumen de distribución de medicamentos solubles en agua.	Aumento en la duración de acción de algunos medicamentos solubles en agua; aumento en el intervalo de la dosificación.
Unión a proteínas plasmáticas	Neonatos: Disminución en las concentraciones de albumina y $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.	Aumento en la no unión de medicamentos que deben estar altamente unidos a proteínas; aumento en el potencial de sobredosificación o toxicidad.
Sistemas de enzimas hepáticas para metabolismo de los medicamentos	Neonatos y lactantes: Subtipos de citocromo P-450 y de glucuronil transferasas hepáticos inmaduros. Niños de 2 a 6 años: Aumento en la masas hepática en relación con el peso corporal	Neonatos y lactantes: depuración metabólica disminuida; disminución en las tasas de infusión o aumento en los intervalos de dosificación. Niños de 2 a 6 años: depuración metabólica aumentada; aumento en las tasa de infusión o disminución en los intervalos de dosificación.
Filtración y excreción renal de medicamentos y sus metabolitos	Neonatos y lactantes: Disminución en las tasas de filtración glomerular	Acumulación de medicamentos o metabolitos activos excretados por vía renal; disminución en las tasas de infusión o aumento en los intervalos de dosificación.

Tasa metabólica,  
consumo de  
oxígeno y  
función  
respiratoria

Neonatos y lactantes: Aumento del consumo de oxígeno; disminución de fibras diafragmáticas resistentes a la fatiga; disminución en el calibre de la vía aérea; aumento en el trabajo respiratorio; disminución en el control muscular de faringe y lengua;

Pausas respiratorias o apnea que lleva más rápidamente a hipoxemia; aumento en la tasa de entrada y salida de anestésicos inhalados; aumento en el riesgo de atelectasias o falla respiratoria; aumento en el riesgo de Hipoventilación.

disminución de la rigidez de la laringe y tráquea subglótica; disminución en las respuestas ventilatorias al oxígeno y el dióxido de carbono.

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002<sup>16</sup>

#### **4.11 FÁRMACOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR**

La mayor conciencia de la necesidad de proporcionar analgesia postoperatoria en los niños ha estimulado la introducción de varias modalidades de tratamiento en anestesia pediátrica. La tendencia actual es utilizar los bloques regionales o infiltración local siempre que sea posible para complementar la anestesia general durante la cirugía, y usar un enfoque multimodal a la analgesia sistémica de limitar la necesidad de opioides durante la recuperación.<sup>29</sup>

Para el manejo adecuado del dolor postoperatorio agudo en niños se necesita primero realizar una valoración adecuada, luego decidir el tipo de analgesia, el medicamento a suministrar, la dosis, la vía de administración y conocer plenamente las posibles complicaciones del medicamento. Por tanto para planear un esquema analgésico se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. La edad cronológica y neurológica del paciente. En lactantes y prematuros pequeños se debe tener precaución con los narcóticos y si se usan en menores de seis meses de edad debe establecerse vigilancia postoperatoria en la unidad de cuidados especiales. Para los lactantes prematuros se debe procurar infiltración en la herida con anestésico local, bloqueos regionales y de nervio periférico, y Acetaminofén oral o rectal. En lactantes mayores se puede usar narcóticos.

2. Aspectos quirúrgicos. Dependiendo de la complejidad de la cirugía y del sitio anatómico se decide la analgesia.

Para la mejor comprensión de las alternativas terapéuticas que tenemos en relación con el tratamiento del dolor postoperatorio podemos considerar cuatro fases desde la producción de la lesión hasta la percepción de la misma: transducción, transmisión, modulación y percepción (Tabla 12)

Tabla 12. Fases del dolor.

FASE	DESCRIPCION
Transducción	El proceso que ocurre en el nociceptor, donde el estímulo doloroso se convierte en estímulo eléctrico.
Transmisión	Es la conducción de este estímulo a través de las fibras nerviosas aferentes hasta la medula.
Modulación	Consiste en una serie de procesos que acontecen en la medula espinal que pueden suprimir o amplificar el estímulo nociceptivo. Desde el asa dorsal de la medula la señal nociceptiva es transmitida por las vías ascendentes hasta los núcleos del tálamo y la corteza sensorial donde el estímulo produce una respuesta asociada con la percepción de la sensación dolorosa.

Las técnicas para el tratamiento del dolor deben estar dirigidas para actuar sobre alguno de los escalones citados anteriormente.

Así los AINEs, los antihistamínicos y los anestésicos locales aplicados de forma tópica actuarían inhibiendo la transmisión. La propagación de los potenciales de acción desde el receptor periférico hasta la medula y los estímulos nociceptivos transmitidos a través de los haces espinotalámicos transmitidos hasta los centros supraespinales se interrumpirían mediante bloqueos centrales o periféricos con anestésicos locales. La ketamina actuaría inhibiendo los receptores NMDA que son los responsables a nivel medular de los estados hiperexcitabilidad o hiperalgesia. La modulación mediada por fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas que inhiben la puesta en marcha de estímulos nociceptivos se favorece mediante la administración de clonidina y/o neostigmina por vía espinal.<sup>30,31</sup>

Tabla 13. Estrategias para el tratamiento del dolor postoperatorio.

4 Dolor leve AINES (antiinflamatorio no esteroideos)
---

<p>5 Dolor moderado</p> <p>AINES con opioides</p> <p>Opioides intravenosos (considerar adición de AINES a intervalos fijos)</p> <p>Opioides intravenosos por PCA</p> <p>Infusión continua de opioides con dosis rescate</p> <p>Dosificación de opioides a intervalos fijos</p> <p>Técnica anestésica regional.</p>
<p>6 Dolor severo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioides intravenosos por PCA</li> <li>• Técnica anestésica regional.</li> </ul>

Fuente: Tomado de Manejo del Dolor Georgene Singh, Sajan Philip George

Incorporar el método de analgesia postoperatoria en el plan anestésico, brinda una analgesia intraoperatoria adecuada, disminuye los requerimientos anestésicos, y el paciente despierta libre de dolor. Es más fácil mantener la analgesia en un paciente libre de dolor que alcanzar la analgesia en un paciente con dolor severo.

Tabla 14. Modalidades comunes de manejo del dolor.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgésicos no opioides</li> </ul> <p>Paracetamol</p> <p>AINES</p> <p>Alfa-2-agonistas</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioides</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnicas regionales</li> </ul> <p>bloqueo neuroaxial central</p> <p>bloqueos nerviosos periféricos</p>
<p>7 Técnicas comportamentales</p>

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002<sup>16</sup>

El tipo de paciente (internado o ambulatorio), va a influir en gran medida en la elección de los agentes y la vía de administración de los mismos (oral o parenteral). Para el control del dolor postoperatorio se puede usar un plan de analgesia de escalera de tres pasos propuesto por la Organización Mundial de la Salud:

- Peldaño 1: analgésicos no opioides, principalmente paracetamol, ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides.
- Peldaño 2: opioides leves, principalmente codeína

- Peldaño 3: Potentes analgésicos opioides

El peldaño 1, 2 y 3 representan el nivel de intensidad del dolor: leve, moderado y severo respectivamente y así es que lo vamos a describir a continuación:

**4.11.1 Dolor leve.** Este grupo de medicamentos se ha vuelto extremadamente popular para el tratamiento del dolor postoperatorio en niños ya que son efectivos con pocos efectos secundarios. Estos fármacos actúan periféricamente a nivel de las prostaglandinas (PG) y, por tanto, el bloqueo de los mediadores del dolor y los impulsos aferentes. Estos medicamentos tienen un efecto techo en las dosis más altas, aunque esto puede aumentar los efectos secundarios. Estos son útiles para el manejo del dolor leve o moderado o como adjuntos a los narcóticos para disminuir los efectos secundarios de estos.<sup>30,31</sup>

**4.11.2 Acetaminofén.** El paracetamol es el analgésico suave más comúnmente usado para pacientes pediátricos ambulatorios. Estudios recientes farmacocinéticos han cambiado las directrices tradicionales de dosificación para Acetaminofén en niños. Para los niños pequeños, la dosis inicial antes de despertar de la anestesia y que a menudo se administra por vía rectal es (hasta 45 mg / kg). Dosis adicional puede ser administrada por vía oral (10 a 15 mg / kg) o rectal (20 mg / kg) cada 4 a 6 horas para mantener niveles adecuados en sangre (10 a 20 mg / mL) y por lo tanto eficaz analgesia. Anderson et al ha demostrado una buena analgesia de los niños con las concentraciones séricas de más de 10,5 mg / ml de opiáceos. Otros estudios, sin embargo, no pudo demostrar el valor analgésico de las dosis recomendadas de paracetamol en niños después de la amigdalectomía o reparación del paladar hendido. El Acetaminofén puede ser combinado con codeína para más control efectivo del dolor moderadamente grave. El Acetaminofén con elixir de codeína contiene 120 mg de paracetamol y 12 mg de codeína por 5 ml. La dosis habitual es de 5 ml para los niños entre 3 y 6 años, y 10 mL para 7 a 12 años de edad.

**4.11.3 AINES.** AINES NO SELECTIVOS (por ejemplo ketorolaco) han demostrado su eficacia en el alivio del dolor postoperatorio. La administración temprana inmediatamente después de inducción parece proporcionar analgesia postoperatoria óptima. Varios estudios han demostrado los efectos analgésicos de los opioides y ahorradores de ketorolaco, y que la administración conjunta puede reducir la incidencia de efectos adversos relacionados con los opioides, tales como depresión respiratoria, náuseas y vómitos en los niños. Ketorolaco IV (0,5 mg / kg) también se ha demostrado reducir la frecuencia y la gravedad del postoperatorio, en los espasmos de la vejiga después de reimplante ureteral en niños . Estos espasmos pueden ocurrir a pesar de analgesia regional y se les trata mal con la mayoría de los

analgésicos opioides. Ketorolaco suprime las contracciones de la vejiga y aumenta la capacidad de la vejiga mediante la reducción de prostaglandinas a nivel vesical, reduciendo actividad de las fibras C (dolor y la hiperactividad). Al igual que muchos otros AINES, tiene algunos efectos (broncoespasmo, insuficiencia renal aguda y, posiblemente, aumento del sangrado quirúrgico secundario a la alteración de la función plaquetaria). En comparación con los opioides, los AINES fueron equianalgésicos, con menos riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

**4.11.4 Ibuprofeno.** Este es un mejor analgésico que Acetaminofén. Seguridad del ibuprofeno para el uso en niños menos de 6 meses de edad aún no se ha establecido. Sin embargo, la farmacocinética en niños mayores de 3 meses es similar a adultos. Las formulaciones orales están disponibles 4-10 mg/Kg cada 6-8 horas es muy eficaz.

**4.11.5 Diclofenaco.** Este es el medicamento antiinflamatorio más poderoso que el Acetaminofén y el ibuprofeno. Sin embargo, la incidencia de nefrotoxicidad y complicaciones gastrointestinales también son mayores con este medicamento. La dosis oral es 1-1.5 mg/Kg/ 12 por hora.

Tabla 15. Dosis de AINES.

FARMACO	PREPARACION	DOSIS	INTERVALO	DOSIS MAX DIARIA
ASPIRINA	Tabletas:81mg,35mg Tabletas masticables:81mg Tabletas:325mg,500mg	VO: 10-15mg/kg	4-6 horas	90mg/kg/día
ACETAMINOFEN	Tabletas masticable:80mg,160mg Elixir:160mg/5ml Gotas:80mg/0.8ml Supositorios:80mg,120mg,325mg,650mg	VO:10-15mg/kg Rectal (dosis única):35-45mg/kg Rectal (dosis repetidas):20mg/kg	VO:4 horas Rectal:6 hrs Rectal RN prematuros:12 horas	Niños: menos de 100mg/kg/d o 4gramos Infantes:75mg/kg/d Recién Nacidos (>32 semanas): 60mg/kg/d (28-32 semanas): 40mg/kg/d
IBUPROFENO	Tabletas:200-400-600-800mgs Tabletas masticables: 50-100mg Elixir:100mg/5ml Gotas:50mg/1.25ml	VO:6-10mg/kg  VO:5-10mg/kg	4-6 horas  12 horas	Menos de 40mg/kg/d o 2.4gramos  20mg/kg/d
NAPROXENO	Tabletas:220-250-375-500mg	IV:05mg/kg	6 horas	Menos de

KETOROLACO	Elixir:25mg/ml Inyectable:15mg/ml,30mg/ml			2mg/kg/d o 120mg Nota: máximo 20 dosis o 5 días
------------	--	--	--	--

Fuente: PEDIATRIC ACUTE PAIN MANAGEMENT, ROBERT P. BRISLIN, DO, JOHN B. ROSE, MD  
27

#### 4.12 DOLOR MODERADO

Los opioides son la primera línea de terapia sistémica para el alivio del dolor moderado y severo. Pueden ser administrados en forma segura, sin riesgo de sobre sedación y depresión respiratoria en tanto los niveles sanguíneos se mantengan en rango terapéutico.

Para elegir el opioide a utilizar para la analgesia postoperatoria hay que tener en cuenta tres puntos:

- El opioide a usar
- El modo de administración
- La vía de administración

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los analgésicos no opioides tienen un “techo”. Los opioides no lo tienen.</li> </ul>
---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosificación debe ser individualizada y titulada. No hay una dosis correcta para cualquier niño.</li> </ul>
---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis correcta es la que alivia el dolor con un buen margen de seguridad.</li> </ul>
--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosificación debe ser más cautelosa en infantes pequeños, en pacientes que tienen enfermedades coexistentes que aumentan el riesgo de disminución de depuración del fármaco, y con administración concomitante</li> </ul>
---

Tabla 16.  
prácticos

de sedantes.
• Anticipar y tratar los efectos adversos periféricos, incluyendo estreñimiento, náuseas y prurito.
• Dar dosis a suficiente frecuencia para prevenir el regreso del dolor severo antes de la siguiente dosis.
• Con la dosificación de opioides por más de 1 semana, disminuir gradualmente para evitar los síntomas del retiro.
• Cuando se conviertan las dosis entre oral y parenteral, usar las tasas de potencia adecuadas.

Aspectos  
de la

prescripción de opioides.

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002 <sup>16</sup>

**4.12.1 Codeína.** Del 36% al 47% de niños menores de doce años carecen de forma madura de CYP2D6, enzima metabolizadora de codeína a morfina; por este motivo el medicamento puede carecer de actividad analgésica en un buen número de pacientes, pero sí pueden aparecer eventos adversos aumentados. La dosis recomendada es de 0,5 a 1 mg/kg vía oral cada cuatro horas.<sup>27,28</sup>

**4.12.2 Oxidodona.** La oxidodona es un opioide semisintético para ser utilizado en dolores moderados-severos. En pacientes de 2 a 20 años su aclaramiento es mayor y su vida media de eliminación es menor Su biodisponibilidad es de un 75% y se metaboliza a oximorfona en el hígado. La dosis en su presentación de liberación inmediata, no disponible en Colombia, es de 0,1 a 0,2 mg/kg cada cuatro horas.

**4.12.3 Tramadol.** No hay datos acerca de la disposición del tramadol en lactantes menores. Su aclaramiento se mejora hacia las 44 semanas de edad postconcepcional (Anderson y Palmer, 2006). La enzima metabolizadora CYP2D6 está activa a las 25 semanas de vida intra-uterina, y ciertos polimorfismos podrían incidir en un menor efecto terapéutico en algunos sujetos. Su potencia es de 1/5 a 1/10 de la morfina Su biodisponibilidad es de un 75%. El inicio y la duración de acción son los mismos que para la morfina. El 90% se elimina por vía renal.

Tabla 17. Dosis de tramadol. Intervalos cada 4 a 6 horas.

<b>ORAL</b>	<b>GOTAS: 2-3 MG/KG TABLETAS: 1-2 MG/KG</b>
RECTAL	1,5-3 MG/KG
INTRAVENOSO	2-2,5 MG/KG
INFUSION CONTINUA	0,1-0,25 MG/KG/HORA

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002 <sup>16</sup>

**4.12.4 Dextrometorfano.** El dextrometorfano, un ingrediente antitusivo popular, es un isómero de la codeína. Su efecto analgésico no competitivo es a través del antagonismo de los receptores N-metil- D-aspartato (NMDA). Varios autores informaron sobre el uso preoperatorio de dextrometorfano para el control del dolor postadenotonsilectomía con resultados mixtos, algunos reportaron una reducción del 34% en la necesidad de morfina IV durante las primeras 6 horas después de la cirugía en niños que recibieron un dosis única de 1 mg / kg de dextrometorfano en el preoperatorio. La atracción del dextrometorfano radica en la falta de actividad en los receptores mu, y por lo tanto la falta de los efectos indeseables de los opioides como depresión respiratoria, y NVPO. <sup>26,27</sup>

Tabla 18. Dosis de analgesicos opioides en niños.

MEDICAMENTO (HORAS)	DOSIS (mg/kg/dosis)*		INTERVALOS
	ORAL	PARENTERAL	
CODEINA	0.1-1.0		CADA 4
TRAMADOL	0.5-2.0	0.5-2.0	CADA 6
MORFINA	0.3	0.1	CADA 4
		INFUSION:0.3MG/KG/HR	CADA 2-4
OXICODONA	0.1-0.2		CADA 4

\* Las dosis son para pacientes mayores de 6 meses de edad. Todas las dosis son aproximadas y se deben ajustar de acuerdo a las circunstancias clínicas. Las recomendaciones se adaptan de tablas previas que incluyen las del consenso de la OMS y la Internacional Association for study of pain (IASP).

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002 <sup>16</sup>

#### 4.13 DOLOR SEVERO

**4.13.1 Hidromorfona.** Es de cinco a ocho veces más potente que la morfina. Su principal ventaja es el uso en pacientes renales crónicos dado que carece de metabolitos activos que se excreten por vía renal.

**4.13.2 Meperidina.** Opioide que se utiliza cada vez menos por sus efectos tóxicos en corazón y sistema nervioso central debido a su metabolito activo más importante: normeperidina. Esta sustancia causa ansiedad, temblor y convulsiones.

La meperidina tiene un inicio de acción similar pero con sólo 1/10 de potencia de la morfina, con acciones anticolinérgicas agregadas (genera taquicardia).

**4.13.3 Morfina.** La morfina intravenosa tiene un inicio aproximado de acción a los cinco minutos de inyectada, con un efecto pico dentro de los 20 minutos, y una duración de acción de tres a cuatro horas. Debe usarse con precaución en neonatos menores de 26 semanas y aquellos con hipotensión preexistente <sup>32</sup>

La morfina se une pobremente a proteínas, y tiene un alto coeficiente de extracción hepática. En los primeros 30 días de vida hay menor aclaramiento, que se dobla después del día 31. El aclaramiento de morfina está retrasado en los primeros tres meses de vida. La vida media de eliminación cambia de 10 a 20 horas en lactantes pretérmino, a una o dos horas en niños pequeños. Las dosis en neonatos deben reducirse en un 25% a 30% por kilo de peso. Hay factores, como la cirugía cardíaca y el uso de vasopresores, que disminuyen el aclaramiento por disminución del flujo sanguíneo hepático y renal.

Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal del niño. La potencia oral a parenteral es de un 50%; esto es, para obtener el mismo efecto, una dosis oral de morfina debe ser el doble de la dada IV o subcutánea. Otros autores recomiendan una conversión oral a parenteral de 3:1.

En escolares el aclaramiento renal es mayor que en adultos, con vida media más corta. Hay evidencia que soporta el uso de menor intervalo de morfina de liberación sostenida en niños (cada ocho horas)

**4.13.4 Fentanilo.** Tiene un compartimiento periférico grande, por lo que la administración de infusiones prolongadas, bolos grandes o múltiples bolos se acumula en grasa y músculo. En los recién nacidos tiene una vida media de eliminación variable, determinada por fluctuaciones en el flujo sanguíneo hepático (factores como el aumento de la presión intra-abdominal, el uso del PEEP, y la utilización de vasopresores) que prolongan la vida media de eliminación. En recién nacidos pretérmino, la vida media de eliminación puede ser hasta de 17 horas, contra un promedio de 121 minutos en adultos y 68 minutos en niños más grandes.

**4.13.5 Metadona.** Tiene una vida media de eliminación que va de 6 a 30 horas, con una biodisponibilidad del 60% al 90%. Tiene efecto doble. Su isómero L es agonista opioide m y el isómero D tiene actividad antagonista NMDA, lo que lo hace útil en dolor neuropático y para prevenir mecanismos de tolerancia Opioide. Su relación oral parenteral es de 2:1, aunque esto depende de la dosis utilizada.

Cuando los opiáceos se indican en el período de recuperación inmediata, una de acción corta por lo general se elige. El fentanilo, hasta una dosis de 2 mcg / kg, es el fármaco de elección para uso intravenoso. La meperidina (0,5 mg / kg) y la codeína (1,0 a 1,5 mg / kg) se puede utilizar por vía intramuscular si una vía IV no está establecida. Administración nasal de fentanilo ha demostrado resultar en un nivel sanguíneo igual o comparable a la intravenosa, que lo hace útil para los niños que no tienen, o han perdido, su acceso IV. Otras modalidades de administración de opioides (por ejemplo, transdérmica u oral transmucosa) se han desarrollado. Estos, sin embargo, a menudo se utilizan en niños con dolor crónico y no suele estar indicada para la analgesia postoperatoria.

**4.13.6 Opioides neuroaxiales.** La morfina intratecal (5 – 10 mcgs/Kg.) y morfina epidural (25-50 mcgs/Kg.) provee analgesia de 12 a 24 horas. Por su naturaleza hidrofílica la morfina migra cefálicamente a través del LCR, brindando analgesia para todo tipo de cirugías desde extremidades inferiores hasta craneofaciales.

Los pacientes que reciben opioides neuroaxiales requieren hospitalización para monitoreo de depresión respiratoria por 24 horas por el potencial riesgo de depresión respiratoria.<sup>32</sup>

Tabla 19. Situaciones médicas que se asocian a un mayor riesgo de complicaciones cardio-respiratorias después de la administración de opioides o sedantes.

- Niños menores de 3 meses de edad..
- Lactantes prematuros de 60 semanas de edad desde la concepción.
- Historia de apnea o control alterado de la respiración.
- Enfermedad cardio-respiratoria
- Inestabilidad hemodinámica.
- Compromiso de conciencia, letargia.
- Compromiso de las vías respiratorias

Fuente: Dolor en Pediatría; ALBERTO TUTAYA\*. Volumen 4, N° 2 Oct. 2001 - Mar. 2002 <sup>16</sup>

Tabla 20. Regimenes de dosificación de opioides.

### Opioid dosing regimens

Opioid	Route/age group	Dose/interval
Morphine	Oral, immediate release: infants and children	0.3 mg/kg every 3–4 h
	Oral, sustained release: infants and children	0.25–0.5 mg/kg every 8–12 h
	IV bolus:	
	Preterm neonate	10–25 µg/kg every 2–4 h
	Full-term neonate	25–50 µg/kg every 3–4 h
	Infants and children	50–100 µg/kg every 3 h
	IV Infusion:	
Preterm neonate	2–5 µg/kg/h	
Full-term neonate	5–10 µg/kg/h	
Infants and children	15–30 µg/kg/h	
Hydromorphone	Oral: infants and children	40–80 µg/kg every 4 h
	IV bolus: infants and children	10–20 µg/kg every 3–4 h
	IV infusion: infants and children	3–5 µg/kg/h
Fentanyl	Oral transmucosal	10–15 µg/kg (oralet)
	Intranasal	1–2 µg/kg
	Transdermal	12.5, 25, 50, 75, 100 µg/h patches
	IV bolus	0.5–1 µg/kg every 1–2 h
	IV infusion	0.5 µg/kg/h
Meperidine	IV bolus: infants and children	0.8–1 mg/kg every 3–4 h
Methadone	Oral or IV bolus: infants and children	0.1–0.2 mg/kg every 12–36 h
Nalbuphine	IV bolus:	
	Preterm neonate	10–25 µg/kg every 2–4 h
	Full-term neonate	25–50 µg/kg every 2–4 h
	Infants and children	50–100 µg/kg every 2–4 h
	IV infusion:	
	Preterm neonate	5–10 µg/kg/h
	Full-term neonate	10–15 µg/kg/h
Infants and children	20 µg/kg/h	
Codeine	Oral	0.5–1 mg/kg every 4 h
Oxycodone	Oral	0.1–0.15 mg/kg every 4 h
Hydrocodone	Oral	0.1–0.2 mg/kg every 4 h

Fuente: Tomado y modificado de: PEDIATRIC ACUTE PAIN MANAGEMENT. Brislin, R. Anesthesiology Clinics 23 (2005) 789– 814.<sup>27</sup>

El seguimiento es fundamental. Los efectos secundarios comunes encontrados con los opiáceos son náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, vuelva a tensar urinaria, depresión respiratoria, somnolencia, euforia, etc. Después de una dosis en bolo intravenoso de 0,1 mg/Kg de la inyección morfina, el niño consigue el alivio del dolor durante 1-3 horas. Monitores de apnea y oxímetros de pulso deben ser usados especialmente, si se utilizan los opioides en los niños <6 meses de edad, o en niños con enfermedades respiratorias agudas o disfunciones crónicas. Además de tener en cuenta la intensidad del dolor, si hay componente inflamatorio y que consideraciones tiene el medicamento que vamos a utilizar.

#### 4.14 ANESTÉSICOS LOCALES

Se conoce que la fisio-morfología de la conducción nerviosa empieza reconociendo que la fibra nerviosa está compuesta por tres partes: EPINEURO que es un

estructura muy densa, considerada como el principal obstáculo a la difusión de los medicamentos en el tronco nervioso, el PERINEURO no representa obstáculo para la difusión de los anestésicos, y el ENDONEURO que en los niños tiene la particularidad de ser muy delgado y fácilmente atravesado en ambas direcciones. En pacientes mayores se va enriqueciendo con fibras de tejido conectivo, que se traduce clínicamente, en un aumento en el tiempo de latencia del bloqueo y acción prolongada.

La membrana nerviosa se encuentra constituida por lipoproteínas. El axolema se compone de un 90 % de lípidos y un 10 % de proteínas, por esta razón los compuestos altamente lipofílicos penetran fácilmente la membrana nerviosa, necesitándose menores moléculas para el bloqueo de la conducción nerviosa y aumentando la potencia del fármaco.

Las membranas celulares nerviosas poseen canales especiales para el paso de ciertos iones. La despolarización de la membrana nerviosa, se debe al paso de iones de sodio del espacio extracelular al intracelular, a través de los canales de sodio, localizados en la superficie de la membrana celular. La fase de repolarización se produce por el flujo de iones de potasio, del interior de la célula, hacia el espacio extracelular. Una vez que se origina el potencial de acción, se logra el equilibrio iónico mediante la activación de la bomba sodio-potasio.<sup>33</sup>

**4.14.1 Cloroprocaína.** Es un atractivo anestésico local para neonatos y niños porque es metabolizada por esterasas plasmáticas y presenta menor acumulación y potencial tóxico, esta propiedad combinada con su rápido inicio de acción y recuperación hacen que sea el agente usado para Test. de prueba de los catéteres epidurales en los casos en los que las infusiones de anestésicos locales como la bupivacaína o ropivacaína han sido usados, evitando los posibles efectos tóxicos de los anestésicos locales tipo amidas.

Aunque la experiencia es limitada, ha sido recomendado como una alternativa segura para la infusión continua de catéteres en pretérminos e infantes de alto riesgo.

**4.14.2 Lidocaína.** Fue el primer medicamento del grupo de los anestésicos, del tipo de las amido-amidas, que se introdujo en la práctica clínica. La lidocaína al 0,5 % a 2 % tiene un corto inicio de acción y duración medía y puede ser usada para bloqueos periféricos o anestesia epidural.

Por su potencia, su comienzo rápido de acción, la duración moderada de su efecto y sus propiedades anestésicas tópicas, sigue siendo el anestésico local más versátil y ampliamente utilizado en el mundo.

La duración de la acción de la lidocaína es, aproximadamente, de 1 a 2 horas. En las distintas técnicas regionales, pero la adicción de epinefrina prolonga significativamente su tiempo de acción, disminuyendo además su velocidad de absorción y la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas sistémicas.

Dosis: 7 mg / kg sin epinefrina o los 10 mg/kg con epinefrina

**4.14.3 Bupivacaína.** Es el anestésico local más común para analgesia o anestesia epidural y bloqueo de nervios periféricos en niños.

Este anestésico combina las propiedades de un tiempo aceptable de comienzo de acción, duración prolongada de esta, bloqueo profundo de la conducción nerviosa y una separación significativa de la anestesia sensorial y el bloqueo motor. Los factores responsables de esta separación sensorial - motora no se conocen.

La bupivacaína al 0,1 % al 0,5 % tiene una duración mayor que la lidocaína o la cloroprocaina pero es más tóxica a nivel cardiovascular que otros agentes. Por la alta unión a proteínas, la dosis de esta droga debería ser reducida en neonatos e infantes para evitar su toxicidad.

**4.14.4 Levobupivacaína.** Es efectiva para bloqueo de nervio periférico y caudal en niños. Tiene menor potencial cardiotoxico por lo que puede ser una alternativa más atractiva que la bupivacaína. Puede reemplazar la forma racémica de esta.

**4.14.5 Ropivacaína.** Al 0,2 % al 1 % es suministrada como el enantiómero S puro y tiene un inicio de acción y duración comparable con la bupivacaína con menor bloqueo motor. Recientes estudios revelan que la ropivacaína presenta menor potencial tóxico cardiovascular comparado con la bupivacaína.

- Tetracaína. Al 1 % es usada para anestesia espinal
- Mepivacaína. Es aproximadamente igual de potente que la lidocaína y puede ser usada en forma segura para bloqueo de nervios periféricos, esta provee un rápido

inicio del bloqueo con corta duración del bloqueo motor, disminuyendo el tiempo de recuperación en el periodo postoperatorio.

- Prilocaina. Tiene un metabólito la O-toludiona, que es capaz de producir metahemoglobinemia en presencia de fármacos oxidantes (sulfas, antimaláricos, nitroglicerina), se eliminan por el riñón, a través de la orina.

Tabla 21. Dosis de anestésicos locales

ANESTÉSICO LOCAL	ESPINAL (mg/kg)	EPIDURAL (mg/kg)	PERIFÉRICA (mg/kg)
Tetracaína	1	NR	NR
Lidocaína	NR	5-7 <sup>a</sup>	5-7
Bupivacaina	0,5	2,5	2,5
Ropivacaína	NR	2,5-3	2,5-3
2-Cloroprocaína	NR	20-30	NR

Fuente: PEDIATRIC ACUTE PAIN MANAGEMENT. Brislin, R. Anesthesiology Clinics 23 (2005) 789–814. <sup>27</sup> NR: No recomendado a altas dosis únicamente recomendadas con epinefrina 1:200.000 Dosis anestésicos locales de acuerdo al peso.

Tabla 22. Dosis de anestésicos locales según el peso.

ANESTÉSICO LOCAL	0 – 5 kgs	5 – 15 kgs	> 15 kgs	DURACIÓN
Bupivacaina hiperbárica 0,75 %	0,5 – 0,6 mg/kg ( 0,06-0,08 ml/kg)	0,4 mg/kg (0,053 ml/kg)	0,3 mg/kg (0,04 ml/kg)	> 70 minutos
Bupivacaina isobárica o hiperbárica 0,5 %	0,5 – 0,6 mg/kg (0,1 - 0,12 ml/kg)	0,4 mg/kg (0,08 ml/kg)	0,3 mg/kg (0,06 ml/kg)	30 a 180 minutos promedio de 80 minutos.
Tetracaína hiperbárica 0,5 %	0,5-0,6 mg/kg (0,1-0,12 ml/kg)	0,4 mg/kg (0,08ml/kg)	0,3 mg/kg(0,06 ml/kg)	35 a 240 minutos.
Lidocaína hiperbárica 5 %	2,5 – 3 mg/kg (0,05-0,06 ml/kg)	2 mg/kg (0,04 ml/kg)	1,5 mg/kg(0,03 ml/kg)	Menor de 60 min.

Fuente: Regional anesthesia in children (capítulo 44), Miller RD (ed): Anestesia, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 1565.<sup>33</sup>

#### **4.15 ANESTÉSICOS TÓPICOS**

La anestesia tópica ha permitido proveer al niño analgesia para muchos procedimientos incluyendo: venopunciones, punciones lumbares y sutura de laceraciones. La mixtura de anestésicos locales (EMLA) contienen: lidocaína y prilocaína, su inicio de acción es a los 60 minutos.

La crema liposomal de lidocaína al 4 % (LMX4) es un nuevo agente tópico que reporta un corto inicio de acción de 30 minutos.

El gel tópico (LET), que contiene lidocaína, epinefrina y Tetracaína es un gel que se usa para heridas abiertas como laceraciones, su inicio de acción es de 20 a 30 minutos para una excelente analgesia.

#### **4.16 ANALGESIA MULTIMODAL**

El descubrimiento de que múltiples receptores están involucrados en el procesamiento de la señal dolorosa ha dado la oportunidad de evaluar como los alfa-2- agonistas, NMDA agonistas, GABAérgicos, serotoninérgicos y otros agentes pueden potenciar a los opioides y a las técnicas regionales.<sup>29</sup>

La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo:

- Utilización de AINE y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).
  
- Opioides vía endovenosa con sistemas de PCA (analgesia controlada por el paciente), la cual puede ser empleada en previo entrenamiento del paciente más AINE y/o bloqueos.
  
- Epidurales continuas con bombas de infusión o en bolos más AINE.
  
- AINE y opioides e.v.

- Epidurales donde se combinan anestésicos locales y adyuvantes como opioides, bloqueantes de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), benzodiazepinas, agonistas alfa 2 adrenérgicos entre otros.

- Infiltración de campo con anestésicos locales más AINE y/o opioides.

Con la analgesia postoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia postoperatoria con menos efectos colaterales.

Básicamente la analgesia multimodal hace referencia a combinar técnicas analgésicas que tengan diferentes sitios y mecanismos de acción, buscando sinergia entre ellas, de tal manera que se permita disminuir las dosis y alejarnos de los efectos adversos y tóxicos logrando a la vez una mayor efectividad. De esa manera se busca intervenir en los diferentes procesos de producción del dolor: transducción, conducción, percepción y modulación. Un ejemplo de ello sería que para una cirugía tipo herniorrafia inguinal apliquemos además de la anestesia general con halogenado, un AINES, una dosis de opioide, un bloqueo de campo con anestésico local y frío local. Hay en el momento suficiente literatura que favorece la analgesia multimodal.<sup>29</sup>

## 4.17 KETAMINA

**4.17.1 Historia y mecanismo de acción.** La Ketamina ha resistido la prueba de los años. Después de 45 años en el mercado, todavía ocupa un lugar único en el arsenal terapéutico del médico anesthesiólogo o del clínico de dolor.

El manejo del dolor continúa siendo un reto en los cuidados perianestésicos. Una gran variedad de sustancias y modalidades de uso tienen lugar en el manejo del dolor postoperatorio. Existe una búsqueda continua de nuevos analgésicos y alternativas para optimizar el manejo del dolor postoperatorio. Los opiáceos siguen siendo la base del tratamiento farmacológico. A pesar de que son efectivos, su uso se ve implicado en muchos problemas. Muchos pacientes cuando se presentan a salas de cirugía ya vienen recibiendo altas dosis de opiodes o son usuarios de drogas por vía intravenosa. En estos pacientes, el uso de opiodes, incluso en dosis altas, son insuficientes para controlar el dolor e incluso pueden empeorar el problema, dada la presencia de sus efectos secundarios. Adicionalmente, es

importante reconocer que en el ambiente de cirugía, el uso de técnicas regionales no es factible en todos los pacientes, dadas sus contraindicaciones y las limitaciones locales para su aplicación.<sup>34</sup>

El control del dolor postoperatorio es así un reto para el equipo de anestesiología. Existe evidencia que relaciona el inadecuado control del dolor con una serie de comorbilidades como trombosis venosa profunda, infecciones, episodios isquémicos, neumonía, entre otros. Además, la investigación ha demostrado la relación entre el inadecuado control agudo en el postoperatorio y el desarrollo de dolor crónico. Por otra parte la hiperalgesia inducida por opiodes, está ganando aceptación como un factor que contribuye con el desarrollo de dolor crónico.<sup>34</sup>

La ketamina, es un bien conocido anestésico general. El descubrimiento del receptor N-Metil D-Aspartato NMDA (Foster & Fagg, 1987) y su relación con las vías del dolor y la plasticidad neuronal renovaron el interés por la ketamina como agente analgésico con un potencial efecto anti hiperalgésico, gracias a su acción como antagonista no competitivo sobre el receptor NMDA<sup>34</sup>.

Ketamina ha sido usada ampliamente en varios procedimientos como anestésico general, sin embargo su uso ha sido limitado por los indeseables efectos psíquicos y propiedades estimulantes cardiovasculares, los cuales se hacen más evidentes con el uso de ketamina a altas dosis y se hacen infrecuentes cuando esta es usada en dosis bajas para analgesia o como agente anti hiperalgésico<sup>35</sup>.

El dolor postoperatorio, es una forma de dolor agudo que se experimenta en el periodo siguiente a una cirugía, cuyo adecuado control es a veces problemático y es esencial en la recuperación del paciente y en la prevención de sus peligrosas consecuencias en diferentes órganos y sistemas, como la reducción de la tos, atelectasias, incremento en consumo miocárdico de oxígeno, constipación, retención urinaria, reducción de movilidad musculo esquelética, e incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda, entre otros. La recomendación para el control óptimo del dolor, es una constante evaluación en la intensidad del mismo, sumado a estrategias de analgesia multimodal, con combinación de diferentes fármacos, como opiodes adicionados con otros medicamentos no opiodes (AINES, Inhibidores de COX) administrados a partir de diferentes vías, incluyendo el uso neuroaxial de medicamentos como anestésicos locales, solos o en combinación con otros medicamentos, bloqueos de nervios periféricos, anti hiperalgésicos ( ketamina) y técnicas de analgesia controlada por el paciente , así como la misma analgesia preventiva<sup>36</sup>.

En el manejo del dolor agudo postoperatorio, los opiáceos siguen siendo la base del tratamiento farmacológico, sin embargo sus efectos adversos como somnolencia, náuseas, vómitos, pueden llevar a una restricción en su uso. Adicionalmente, cuando se usan solos, en altas dosis y por largos periodos de tiempo, los opiodes pueden conducir a tolerancia aguda, lo cual puede en ocasiones relacionarse, con deterioro en el control del dolor, y más seriamente depresión hemodinámica y respiratoria<sup>37</sup>.

La estimulación nociceptiva produce hiperexcitabilidad por activación de los receptores NMDA. <sup>38</sup> La ketamina, es un antagonista no competitivo del receptor NMDA y ejerce a dosis subanestésicas bloqueo específico del receptor NMDA y modula la sensibilización central y esto le provee de efectos anti hiperalgésicos. Estudios en animales han demostrado que el uso de ketamina concomitante con opiodes puede tener un efecto sinérgico o un efecto analgésico aditivo<sup>39</sup>.

Así, la ketamina tiene un rol importante en el manejo del dolor agudo en el postoperatorio, ya que reduce las cantidades de opiodes requeridas y disminuye los potenciales efectos adversos de los mismos, mejorando la efectividad de estos y la estabilidad respiratoria y hemodinámica del paciente. <sup>40</sup>

#### **4.18 FENCICLIDINAS**

La feniciclidina fue el primer fármaco de esta clase empleado en anestesia. Maddox la sintetizó y Greifenstein y cols, la introdujeron en la práctica clínica en 1958. Aunque demostró ser un anestésico útil, producía muchos efectos secundarios psicológicos inaceptables (alucinaciones, delirio) en el periodo de recuperación después de la anestesia. En 1959 Lear y cols, probaron en la clínica la ciclohexamina, un congénere del anterior, pero con menos potencia analgésica que esta, con múltiples efectos secundarios. Ninguno de estos fármacos se usa en la práctica clínica hoy en día, aunque la feniciclidina se consigue con fines recreativos de forma ilegal<sup>41</sup>.

La ketamina fue sintetizada en 1962 por Stevens y usada por primera vez en humanos en 1965 por Corsen y Domino. La ketamina comenzó a ser utilizada en la práctica clínica a partir de 1970. Se diferencia de los otros medicamentos que se usan para inducción, por sus efectos analgésicos<sup>41</sup>.

La Ketamina es un anestésico general con amplias indicaciones, no solo en la inducción y mantenimiento de la anestesia, sino en el tratamiento del dolor que no

responde a regímenes estándar de manejo, ya sea en el postoperatorio, dolor neuropático, inflamatorio entre otros<sup>42,43</sup>.

Desde 1980 el mecanismo de acción de la ketamina, considerado principalmente es su antagonismo no competitivo sobre el receptor de N-Metil D-Aspartato. Existen diferentes subtipos de receptor. Sin embargo otros mecanismos de acción han sido caracterizados, dilucidando su complejo mecanismo de acción<sup>44</sup>.

De esta manera, ha sido reportado que la ketamina interactúa con receptores del sistema opioide, colinérgico, y con el receptor de adenosina. Participa en la recaptación de noradrenalina y serotonina. Recientemente la ketamina, ha sido relacionada con la inhibición en la expresión de los genes del Factor de Necrosis Tumoral Alfa y la Interleukina 6, en el lipopolisacárido de los macrófagos activados.<sup>45</sup> Se ha llegado a especular, que los efectos antiinflamatorios de la ketamina, tienen relación con su acción antihiperalgésica<sup>46</sup>.

Recientemente, ha sido reportado el rápido efecto de la ketamina en el estado depresivo, el mecanismo de acción aunque no es claro, parece que envuelve al factor neurotrópico derivado del cerebro<sup>47</sup>.

El antagonismo sobre el receptor NMDA ha sido postulado como el responsable de los efectos clínicos, de las concentraciones subanestésicas de ketamina. Muchos investigadores han llegado a la conclusión que el principal rol de la ketamina a bajas concentraciones ocurre principalmente como antihiperalgésico, antialodínico y como medicamento protector ante la tolerancia<sup>21</sup>. La interacción con el receptor opioide y otros receptores, puede ser relevante pero cuando se utiliza a dosis altas o a concentraciones anestésicas<sup>48</sup>.

El receptor de NMDA es un canal de calcio, envuelto en el desarrollo de sensibilización de las neuronas del asta dorsal, el cual transmite señales de dolor. En estado de reposo, el canal permanece bloqueado por un ion de magnesio, estando el canal inactivo. Cuando se cambia el potencial de acción de la membrana, los canales son desbloqueados, y el calcio se desplaza hacia el interior de la célula. Esto resulta en hiperexcitabilidad neuronal y consecuente reducción en la respuesta a opiodes, hiperalgesia y alodinia. Estos efectos son probablemente mediados por la formación intracelular de óxido nítrico<sup>49,50</sup>.

De tal manera que la Ketamina es un anestésico disociativo, con propiedades analgésica a dosis subanestésicas. Es el más potente bloqueador del receptor

NMDA disponible para uso clínico, se une al sitio de las fenociclidinas cuando el canal está activo, abierto.

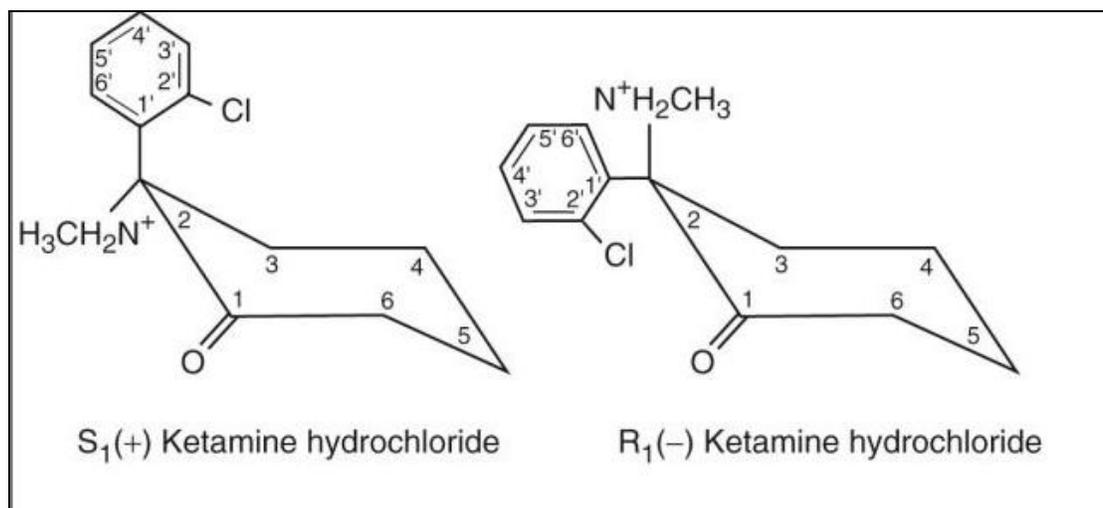
#### 4.19 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS: ENANTIÓMEROS

La ketamina tiene un peso molecular de 238kd, es parcialmente soluble en agua. Pk a 7.5

Es 5-10 veces más liposoluble que el tiopental. Viene preparada en una solución ligeramente ácida (pH 3.5-5.5) y la mezcla racémica tiene una concentración de 10, 50 y 100 mg de ketamina por ml de solución de cloruro sódico que contiene como conservante cloruro de benzetonio<sup>41</sup>.

La molécula de ketamina contiene un átomo de carbono quiral, que se ubica en el centro. Por lo tanto la ketamina, puede existir de dos formas, o enantiómeros, S ketamina y R ketamina. Las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas, pero sus interacciones con moléculas complejas y sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ser diferentes<sup>51</sup>.

Figura 18. Estero isómeros de la Ketamina.



Está bien establecido, que el aclaramiento de la S- ketamina es mayor que el de la R ketamina. El volumen de distribución en el compartimento central y su estado estable puede ser mayor también. La forma S, ha estado disponible comercialmente por muchos años, esto basado probablemente en la consideración que puede tener mejor concentración en el sitio efecto. También se han reportado efectos secundarios menos pronunciados <sup>41</sup>.

En algunos países están disponibles mezclas racémicas y enantiómeros S, en países como Estados Unidos, solo está disponible la mezcla racémica. La literatura menciona, que al tener mejor afinidad y selectividad por el receptor NMDA, el enantiómero S (parenteral) es alrededor de 4 veces más potente como analgésico, cuando se le compara con el enantiómero R, y 2 veces más potente que la forma racémica. <sup>52,53,54</sup>.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la eficacia y tolerabilidad entre la mezcla racémica vía oral, el enantiómero S o el placebo en pacientes con dolor neuropático relacionado con cáncer. <sup>55</sup> La forma R no está en el mercado, aunque la hipótesis es que no tiene ventajas al menos cuando se le usa a dosis bajas.

## **4.20 METABOLISMO**

Las enzimas microsomales hepáticas metabolizan la ketamina. La principal vía de metabolización es la N- de metilación para formar norketamina, que mas tarde será hidroxilada para formar hidronorketamina. Estos productos se conjugan con derivados glucorónidos solubles en agua y se excretan en orina. <sup>41</sup>

Las vías implicadas en el metabolismo de la ketamina, corresponden a enzimas con pronunciados polimorfismos como la CYP2D6, CYP2C19. Actualizaciones, sobre todo en animales e in vitro, identifican a las CYP2B6, CYP3A4 y en menor medida CYP2C9 como las principales enzimas metabolizadoras de ketamina <sup>56,57</sup>.

Menos del 10% de la ketamina es excretada sin cambios, la mitad en las heces y la otra mitad por vía renal. Norketamina es excretada vía renal. El uso de ketamina a largo plazo, podría conducir a inducción enzimática, con aumento del metabolismo de la misma.

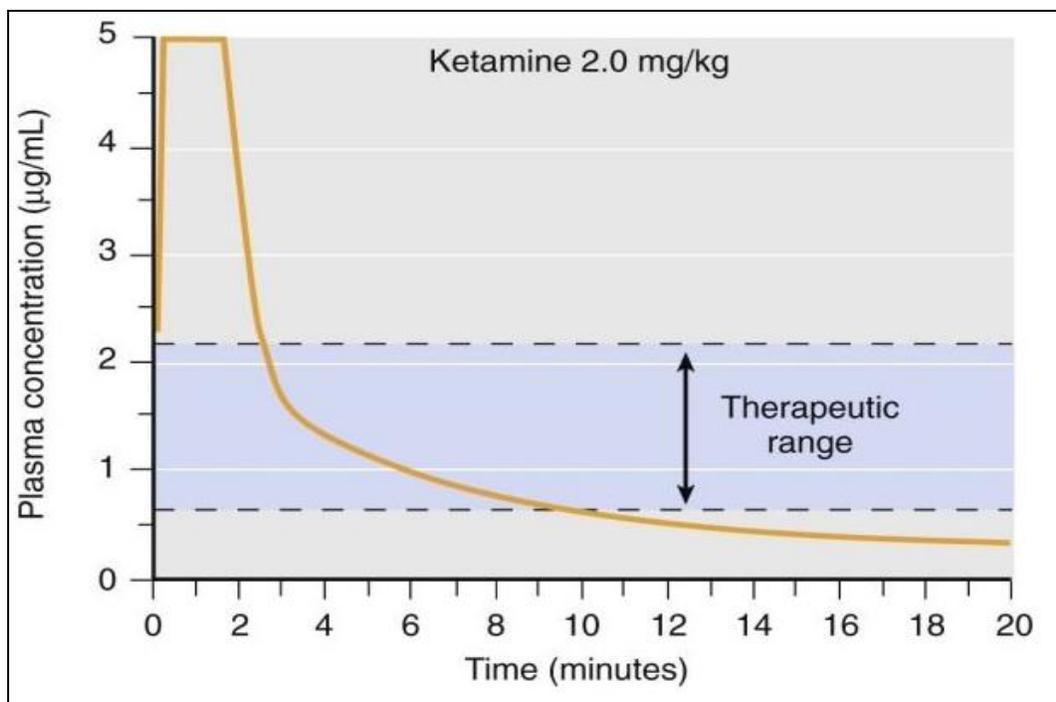
Es importante mencionar, que existen pocos datos relacionados con el metabolismo de la ketamina en condiciones de falla renal y hepática, fundamentalmente son reportes de caso de infusiones manejadas en UCI. Estos no evidencian presencia de acumulación de la ketamina en el paciente con falla renal aguda.<sup>58,59.</sup>

#### **4.21 FARMACOCINETICA**

La farmacocinéticas de la ketamina ha sido evaluada después de administración de bolos de dosis anestésicas (2.5 mg/kg), después de dosis su anestésicas (0.25mg/kg) y después de infusión continua (estado estable nivel plasma de 2000ng/ml).

Farmacocinética de la ketamina puede ser descrita dentro de un modelo bicompartimental.<sup>41</sup>

Figura 19. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de ketamina después de una dosis de inducción de 2 mg / kg. Los niveles plasmáticos necesarios para la hipnosis y amnesia durante la cirugía son 0,7 a 2,2 mg / ml, el despertar que ocurre generalmente en niveles inferiores a 0.5 mg / ml.<sup>41</sup>



La ketamina muestra una rápida distribución, con una breve vida media de 11-16 minutos. La alta solubilidad de la ketamina, es reflejada en el amplio volumen de distribución de aproximadamente 3L/kg. El aclaramiento también es alto, 890-1227 ml/min, lo cual explica la vida media corta de eliminación de 2-3h. El aclaramiento corporal total medio de 1.4L/min es aproximadamente igual al flujo de sangre hepático, lo cual significa que cambios en el flujo sanguíneo hepático, pueden representar una afectación en el aclaramiento. Las bajas dosis de Alfentanil, pueden incrementar el volumen de distribución y el aclaramiento de la ketamina. De manera adicional, el alfentanil incrementa la distribución de la ketamina en el cerebro<sup>41</sup>.

La farmacocinética de los dos isómeros es diferente. S- ketamina tiene un gran aclaramiento y un gran volumen de distribución mayor que los valores descritos para R-ketamina<sup>41, 60</sup>.

La ketamina cada vez más, es administrada por diferentes rutas, sobre todo por vía oral y a través de aerosol nasal. La Administración por cualquiera de estas rutas está sujeta a un significativo metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad a través de la administración oral es del 20% al 30%, y por vía intranasal es de aproximadamente 40% a 50%.<sup>41</sup>

## 4.22 FARMACOLOGÍA

**4.22.1 Efectos en sistema nervioso central.** La ketamina, es un medicamento que produce inconsciencia y analgesia de manera dosis dependiente. Cuando se usa en anestesia, se denomina a su efecto “anestesia disociativa” ya que cuando se usa sola, la ketamina produce un estado cataléptico, en contraste con otros anestésicos que producen un estado similar al sueño. Los pacientes que reciben anestesia con ketamina, tienen una profunda analgesia como efecto asociado, sin embargo sus ojos pueden permanecer abiertos y mantener muchos reflejos como el corneal, el reflejo de la tos y el de deglución. Generalmente no ocurre recuerdo de la cirugía o la anestesia, no obstante la amnesia no es tan prominente con ketamina como ocurre con las benzodiazepinas. Debido a que la ketamina tiene un bajo peso molecular, un pKa cercano al pH fisiológico, y la solubilidad en lípidos es relativamente alta, cruza la barrera hematoencefálica rápidamente, y tiene un comienzo de acción de a los 30-60 segundos después de su administración. El efecto máximo se produce en aproximadamente 1 minuto.

Después de la administración de ketamina, las pupilas muestran una dilatación moderada, y ocurre nistagmus. Comúnmente ocurre lagrimación y salivación, así como el incremento en el tono del musculo esquelético, a menudo con movimientos coordinados, pero sin sentido aparente de las manos, piernas, tronco y cabeza. Las mínimas concentraciones consideradas para una anestesia general oscilan en el rango de 0.6 – 2 ucg/ml. Los niños pueden requerir niveles un poco mayores entre 0.8-4 ucg/ml.<sup>41</sup>

La duración de la anestesia después de una única dosis de ketamina IV de 2 mg/kg es de 10 -15 minutos y la completa orientación en tiempo, lugar y persona ocurre dentro de los 15-30 minutos tras su administración.

El S (+) enantiómero permite una recuperación más rápida, que la mezcla racémica. Se cree que esto puede estar relacionado con la menor dosis necesaria para producir un efecto equi-anestésico y a una depuración hepática 10% más rápida. La duración de la anestesia está determinada por la dosis, grandes dosis producen efectos prolongados, así como el uso de otros anestésicos de manera concurrente, los cuales pueden prolongar el tiempo de emerger. Se ha visto que la corta duración de acción de la ketamina se debe a su redistribución desde el cerebro y la sangre a los tejidos del cuerpo. La terminación del efecto después de una simple dosis en bolo, es causada por la redistribución, desde los tejidos mejor perfundidos a los menos perfundidos. El uso concomitante de benzodiazepinas puede prolongar el efecto. Cuando se usa en combinación con benzodiazepinas, el enantiómero S (+) no es diferente en términos de recuperación de la conciencia a

los 30 minutos, pero fue significativamente menor a los 120 minutos que la mezcla racémica. La analgesia se produce a niveles considerablemente más bajos, que los necesarios para producir la pérdida de conciencia<sup>41</sup>.

La ketamina, produce un importante nivel de analgesia en el postoperatorio. Los niveles plasmáticos a los cuales se ha evidenciado aumento en el umbral del dolor son de 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o más. Esto significa que hay un periodo considerable de analgesia en el postoperatorio después de la anestesia general y adicionalmente que la ketamina en dosis subanestésicas se puede utilizar para producir analgesia. La ketamina se ha demostrado para disminución de la hipersensibilidad central nociceptiva, también atenúa la tolerancia aguda después de la administración de opiodes.

El sitio de acción primario de la ketamina a nivel del SNC se ha identificado a nivel de la proyección del sistema tálamo- neo- cortical. El medicamento deprime de manera selectiva la función neuronal en partes de la corteza, especialmente en áreas de asociación y en el tálamo, al tiempo que estimula partes del sistema límbico, incluido el hipocampo. También se ha visto que la ketamina deprime la transmisión de impulsos a nivel medular en la formación reticular medular medial, la cual es importante en la transmisión del componente afectivo emocional de la Nocicepción desde los cordones posteriores hasta los centros altos del cerebro. En estudios realizados con voluntarios, a quienes se les somete a dolor al calor, se demostró por resonancia magnética que la ketamina produce de manera dosis dependiente efectos en el procesamiento del dolor, por disminución en la activación de la corteza somatosensorial secundaria, la ínsula y la corteza cingulada anterior. Existe alguna evidencia de que la ketamina ocupa los receptores de opiáceos a nivel del cerebro y medula espinal y esta propiedad le puede conferir algunos efectos analgésicos. El enantiómero S, se ha relacionado con alguna actividad a nivel de los receptores  $\mu$ . La interacción con el receptor de NMDA puede mediar en los efectos anestésicos y algunas acciones analgésicas de la ketamina. Los efectos de analgesia. En la medula espinal en efecto analgésico se relaciona con la inhibición del amplio rango dinámico de actividad en la medula dorsal. No existe un antagonista específico para las acciones de la ketamina en el SNC.

La ketamina aumenta el metabolismo cerebral, el fluido cerebro espinal (FSC) y la presión intracraneana (PIC). El incremento en el consumo de oxígeno cerebral y en la producción de FSC puede ser contrarrestado con el uso de tiopental o diazepam. La respuesta cerebro vascular al  $\text{CO}_2$  parece estar preservada por la ketamina, así la reducción en la  $\text{PaCO}_2$  atenúa el incremento en PIC tras el uso de ketamina<sup>41</sup>.

En modelos animales de isquemia cerebral incompleta y reperfusión, la ketamina reduce la necrosis y mejora los resultados neurológicos. La disminución en el tono simpático por inhibición de las corrientes de iones mediada por los receptores de NMDA, se cree podría mediar en la reducción de la muerte cerebral. Más recientemente, se ha demostrado que el enantiómero S, influye en la expresión de proteínas que regulan la apoptosis en cerebros de ratas cuatro horas después de la isquemia/reperfusión. La neuro-protección observada puede involucrar mecanismos antiapoptóticos además de reducir la muerte celular necrótica. El efecto contrario se observa en el cerebro de animales recién nacidos.

La ketamina, de manera similar a otras fenciclidinas, produce reacciones psicológicas indeseables, las cuales ocurren en el despertar de la anestesia y se denominan reacciones de emergencia. Las manifestaciones varían en severidad y pueden ser sueños vividos, la experiencia extra corporal y las ilusiones, los cuales se relacionan a menudo con excitación, confusión, euforia, y el miedo. Se encuentran en la primera hora de la emergencia y por lo general desaparecen en las primeras horas. Se ha postulado que estas reacciones ocurren secundariamente a la depresión inducida por ketamina en los núcleos auditivos y visuales, conduciendo a alteraciones en la percepción. La incidencia es variable oscila entre 3%- 100%. Se menciona que el 10-30% de los pacientes adultos llevados a anestesia general con ketamina como principal agente anestésico, pueden desarrollar estas reacciones psíquicas. Los factores que afectan la incidencia de estas reacciones son la edad, la dosis, el género y la susceptibilidad psicológica, así como el uso concurrente de medicamentos. En pacientes pediátricos no hay reportes de alta incidencia, así mismo los hombres muestran menor incidencia que las mujeres. Dosis altas administradas rápidamente predisponen a los pacientes a estos eventos adversos. Ciertos tipos de personalidad muestran mayor tendencia a estas reacciones, tales como personas con síntomas psicóticos. Numerosos medicamentos se han mencionado en un intento por disminuir las reacciones y severidad de las mismas, la benzodiacepinas se muestran con el principal grupo terapéutico tanto para prevención como tratamiento de las mismas.

**4.22.2 Efectos en el sistema respiratorio.** La ketamina tiene mínimos efectos en el impulso respiratorio, lo cual se refleja por la respuesta inalterada al dióxido de carbono. Puede mostrarse una disminución transitoria en la ventilación minuto después de la administración de un bolo – dosis de inducción de ketamina durante aproximadamente 1-3 minutos. Usualmente dosis altas producen apnea. La gasometría arterial generalmente se conserva cuando la ketamina es utilizada como anestésico general. Con el uso de sedantes adyuvantes u otros medicamentos anestésicos, la depresión respiratoria puede ocurrir. Lo contrario puede suceder en la población pediátrica, sobre todo con la administración de bolos<sup>41</sup>.

La ketamina tiene un efecto relajante sobre el músculo liso bronquial. Logrando mejorar el broncoespasmo y la distensibilidad pulmonar. Es tan efectiva como el halotano o enflurano en la prevención del broncoespasmo inducido de manera experimental. El mecanismo de este efecto es probablemente el resultado de la respuesta simpaticomimética de la ketamina, adicionalmente estudios en el músculo bronquial han mostrado que la ketamina puede antagonizar los efectos espasmódicos de la histamina.

Un potencial problema, sobre todo en niños, es el aumento en la salivación. Este aumento puede llevar a obstrucción de la vía aérea superior que puede complicarse adicionalmente con un laringoespasmo.

**4.22.3 Efectos en el sistema cardiovascular.** La ketamina posee efectos cardiovasculares únicos, estimula el sistema cardiovascular y se asocia con aumento en la presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco. El aumento en las variables hemodinámicas es asociado con incremento en el trabajo y consumo de oxígeno miocárdico. En el corazón sano no hay inconvenientes, ya que este es capaz de aumentar el suministro de oxígeno secundario al aumento en el gasto cardíaco y disminución en la resistencia vascular coronaria, por lo que el flujo sanguíneo coronario es apropiado para el aumento del consumo de oxígeno. Los cambios hemodinámicos no se relacionan con la dosis de ketamina, es decir son iguales si la dosis es de 0.5 mg/kg o de 1.5 mg/kg. Una segunda dosis de ketamina produce efectos hemodinámicos menores e incluso opuestos a los de la primera dosis<sup>41</sup>.

Los cambios hemodinámicos generados, son los mismos en corazones sanos o con cardiopatía congénita o adquirida. En pacientes con enfermedad cardíaca congénita, no hay cambios significativos en la dirección del shunt o fracción u oxigenación sistémica. En pacientes con hipertensión pulmonar, la ketamina parece provocar un incremento en la resistencia pulmonar más pronunciado que en la sistémica.

El mecanismo por el cual la ketamina estimula el sistema circulatorio sigue siendo enigmático. Se ha visto que la ketamina atenúa la función de los barorreceptores a través de un efecto sobre los receptores de NMDA en el núcleo del tracto solitario. La ketamina también causa liberación simpático-neuronal de norepinefrina, la cual puede ser detectada en sangre venosa. El bloqueo de este efecto es posible con barbitúricos, benzodiacepinas y droperidol.

Las respuestas simpáticas mediadas centralmente por la ketamina, suelen anular los efectos depresores directos de la ketamina. Algunas acciones en el sistema nervioso periférico juegan un papel indeterminado en los efectos del medicamento. Ketamina inhibe la recaptación neuronal de catecolaminas, de manera similar a la cocaína e inhibe la recaptación extra neuronal de norepinefrina.

La estimulación del sistema cardiovascular no siempre es deseable, y determinados métodos farmacológicos se han usado para bloquear la hipertensión y taquicardia inducidas por la ketamina. Estos incluyen antagonistas adrenérgicos alfa y beta, vasodilatadores y la clonidina. Probablemente el efecto más fructífero ha sido la administración de dosis moderadas de diazepam, midazolam. También se han usado el Propofol y los anestésicos inhalados.

#### **4.23 TOXICIDAD**

Paradójicamente, la ketamina ha sido relacionada tanto con neuro protección como con daño neurológico. Inicialmente se habló, de evitar la ketamina en pacientes con daño cerebral, ya que esta incrementaba la presión intracraneal. Los estudios realizados en 1970 también reportaron incremento en presión intracraneal, incremento en el consumo de oxígeno y aumento en el flujo cerebral. Años más tarde, el rol de la ketamina en el tratamiento de pacientes con injuria neurológica ha sido reconsiderado. Los efectos negativos en la hemodinámica cerebral, en estudios tempranos, muestran que los efectos no se presentan si la ventilación es controlada y se co-administran medicamentos gabaérgicos<sup>61</sup>.

En los últimos estudios, el péndulo se ha inclinado más hacia los efectos neuroprotectores de la ketamina<sup>62</sup>.

Los daños neuronales asociados a ketamina, son probablemente mediados por bloqueo potencial del receptor NMDA.<sup>63</sup> Ahora se ha indicado que la ketamina produce neuro apoptosis, o muerte neuronal en animales recién nacidos. Lo anterior toma gran importancia en la aplicación de la ketamina a población pediátrica, en donde la ketamina ha jugado un papel importante en anestesia y para sedación y analgesia durante procedimientos dolorosos. Sin embargo la relevancia de estos hallazgos, en humanos aun no es clara<sup>64</sup>.

Por otro lado, lamentablemente la ketamina ha tenido usos paralelos como droga recreativa, induciendo psicopatología en personas que la usan frecuentemente.<sup>65</sup> El uso crónico de este medicamento con fines recreativos, también se ha

demostrado que se asocia con regulación positiva en la liberación de dopamina, en los receptores D1 de la corteza pre-frontal dorsolateral<sup>66</sup>

Otro aspecto de interés tiene que ver con la toxicidad espinal relacionada con ketamina. Estos resultados han sido atribuidos fundamentalmente al preservante, clorobutanol. Sin embargo también hay reporte de un caso que podría corresponder a toxicidad intrínseca de la ketamina<sup>63</sup>. Con todo esto, la recomendación ha sido no administrar ketamina a nivel medular<sup>67</sup>.

Siguiendo con el tema de la toxicidad neurológica, también hay casos relacionados con anosmia permanente (más de 6 meses) relacionada con la terapia intranasal para el dolor crónico, por lo que esta ruta de administración ha sido y sigue siendo cuestionada<sup>68</sup>.

Dentro de los efectos inesperados, en los últimos años, ha venido cobrando importancia la relación existente con la presencia de disfunción vesical, la cual parece obedecer a una cistitis ulcerosa. Sin embargo los mecanismos implicados en ello, son aún desconocidos.<sup>69</sup>

La ketamina se asocia a taquicardia tras la inducción, los pacientes pueden experimentar de manera adicional sueños vividos, alucinaciones, alteraciones en la imagen corporal. Sin embargo estos fenómenos son menos frecuentes con dosis subanestésicas o en infusión IV continua y son generalmente controlados con la administración de benzodiacepinas o haloperidol. Las dosis subanestésicas son relacionadas con deterioro en atención y memoria.<sup>70</sup>

**4.23.1 Modos de administración.** Una de las ventajas de la ketamina, es que puede ser administrada por muchas vías, entre ellas intravenosa, intramuscular, rectal, subcutánea, transdérmica, tópica, oral intranasal, sublingual, transmucosa, epidural e intratecal. Se ha usado como parte de gargarismos, en infiltración local, y en anestesia intravenosa regional. Cabe resaltar que tiene poca biodisponibilidad vía oral ya que por esta vía se presenta un extenso fenómeno de primer paso hepático, en donde se transforma fundamentalmente a Norketamina. Como anestésico la Norketamina tiene alrededor de un tercio de la potencia de la ketamina parenteral. Sin embargo como analgésico, es equipotente.<sup>71</sup>

La biodisponibilidad reportada para la vía Intramuscular es de 93%, nasal 45%, sublingual 30%, parenteral 30% y oral 20%.

El inicio de acción depende de la vía de administración, siendo de 5 minutos para la vía intramuscular, 15- 30 minutos cuando se administra por vía subcutánea 15-30 min y de 30 minutos cuando se administra por vía oral.<sup>41</sup>

El tiempo de concentración pico en el plasma es de 30 minutos para la vía oral, y de 1 hora para la norketamina, no hay datos con respecto a la vía subcutánea.

La vida media en plasma es de 1-3 h vía intramuscular, de 3h vía oral, 12 h para norketamina. La duración de acción es de 30 min- 2horas cuando se administra por vía intramuscular y de 4-6horas cuando se administra por vía oral

Tabla 23. Parámetros Farmacocinéticos de Ketamina en sus vías de administración.<sup>41,72</sup>

PARAMETRO	VIA ORAL	INTRAMU SCULAR	SUBLIN GUAL	PAREN- TERAL	NASAL	SUBCU TA-NEA
BIODISPONIBILIDAD	20%	93%	30%	30%	45%	-
INICIO ACCION	30 MIN	5 MIN	-	-	-	15-30 MIN
VIDA MEDIA PLASMATICA	3 H	1-3 H	-	-	-	-
DURACIÓN ACCIÓN	4-6 H	30 MIN- 2H	-	-	-	-

**4.23.2 Precauciones y contraindicaciones.** Las contraindicaciones de la ketamina son relacionadas con sus efectos farmacológicos y las enfermedades propias de los pacientes. Pacientes con incremento en la presión intracraneal con masas intracraneales no deben recibir ketamina por incremento en PIC y esto ha sido reportado como causa de apnea. El enantiómero S también incrementa la producción de FSC.

La ketamina puede ser contraindicada en pacientes llevados a cirugías oculares o pacientes con otros desordenes oftalmológicos en los que la presión intraocular sea el punto crítico, ya que la ketamina puede incrementar la PIO.

Como la ketamina se asocia con el incremento en la frecuencia cardiaca y presión arterial, con un incremento considerable en el consumo de oxígeno, está contraindicada como anestésico único en pacientes con enfermedad cardiaca

isquémica. De la misma manera está contraindicada en pacientes con aneurismas.<sup>41</sup>

Se debe tener precaución en pacientes con historia de trastornos psiquiátricos, epilepsia, glaucoma, hipertensión, falla cardíaca, enfermedad coronaria, historia de accidente cerebro vascular.

El preservante de la ketamina, clorobutanol, por sus efectos neurotóxicos, contraindica su uso vía subaracnoidea o epidural. Sin embargo la ketamina viene en preparación libre de preservativo. La FDA no ha aprobado el uso de ketamina por vía intratecal o epidural.

Ante compromiso hepático severo se debe reducir la dosis.

La concentración plasmática se incrementa por el Diazepam. Los inhibidores de la CYP3A4 como Claritromicina, Ketoconazol, incrementan las concentraciones plasmáticas.<sup>71</sup>

**4.23.3 Usos y dosis.** Muchos de los hallazgos farmacológicos de la ketamina han limitado su uso de rutina en la anestesia general. Sin embargo, tiene un nicho importante ya que su actividad simpaticomimética y broncodilatadora puede requerirse en situaciones especiales en la inducción anestésica. Su uso puede darse en la pre medicación, sedación, inducción y en el mantenimiento de la anestesia general. Así mismo, ha surgido un interés creciente con respecto a su uso en pequeñas dosis para analgesia preventiva o en la prevención de la hiperalgesia o tolerancia inducida por opiodes.

Tabla 24. Usos y dosis recomendadas de Ketamina.<sup>41</sup>

USO	DOSIS
Inductor anestesia general	0.5-2 mg/kgIV; 4-6 mg/kgIM
Mantenimiento a. general	30-90 ucg/Kg/min IV
Sedación y analgesia	0.2 0.8 mg/kg IV ; 2-4 mg/kg IM

## 4.24 KETAMINA Y ASPECTOS RELACIONADOS CON SU USO

**4.24.1 Ketamina y ventilación.** La ventilación es usualmente preservada con el uso de la ketamina, con mínima afectación en el “drive” respiratorio central.

Las bajas dosis de ketamina, han sido relacionadas con efecto antagónico de la hipoventilación inducida por opiodes en voluntarios sanos<sup>73</sup>.

Sin embargo la salivación puede ser un problema relacionado con su uso, y las altas concentraciones pueden inducir apnea. En cuanto a estos efectos en la población pediátrica, existe controversia en cuanto a la presentación de efectos adversos en relación con la vía de administración (IV o IM)<sup>74</sup>. Sin embargo en una revisión reciente, se demostró que el riesgo es igual para las dos vías de administración. Adicionalmente se encuentra que no es recomendado el uso de anticolinérgicos de manera rutinaria.<sup>75,76</sup>

**4.24.2 Ketamina como anestésico general.** En los albores de uso, la ketamina fue considerada como el anestésico ideal, rápidamente se cambió esta concepción con la aparición de sus efectos psicomiméticos secundarios a su uso. Sin embargo, sigue siendo protagónica en la práctica anestésica, sobre todo en pacientes con enfermedades respiratorias y cardiovasculares, como trastornos de hiperreactividad de las vías aéreas e hipovolemia.<sup>41</sup> De esta manera la ketamina sigue siendo un fármaco a considerar en situaciones de inducción de secuencia rápida, en personas hemodinámicamente comprometidas.

La mayoría de los pacientes candidatos a inducción con ketamina son pacientes generalmente ASA IV con enfermedad respiratoria o desordenes cardiovasculares, excepción hecha de la enfermedad cardíaca isquémica. La ketamina juega un papel importante en los pacientes con trauma, con pérdidas sanguíneas grandes. Pacientes con shock séptico también pueden beneficiarse de la ketamina, sin embargo puede mostrarse un efecto depresor miocárdico, si el trauma o la Sepsis han causado depleción de las reservas de catecolaminas antes de que el paciente arribe a salas de cirugía.

Es así como el uso de ketamina en estos pacientes, no exige de una adecuada preparación preoperatoria y recuperación de la volemia. Otras enfermedades cardiacas que podrían ser manejadas con ketamina son el taponamiento cardiaco y la pericarditis restrictiva, ya que su efecto sobre el mantenimiento de la frecuencia cardiaca y la presión atrial derecha gracias a la estimulación simpática, hacen de la ketamina un excelente fármaco para manejar este tipo de situaciones. De igual manera se ha reportado el uso de la ketamina en pacientes con susceptibilidad a la hipertermia maligna.

También se puede considerar como de elección en niños y en víctimas de quemaduras. Hay estudios de ketamina, en inducción anestésica de pacientes llevados a bypass cardiopulmonar, en quienes se ha demostrado que podría atenuar los efectos relacionados con el delirium en el postoperatorio.<sup>59</sup> ketamina combinada con Propofol o midazolam usadas en infusión continua producen anestesia satisfactoria para pacientes con enfermedad valvular y cardiopatía isquémica. La combinación de una benzodiacepina o de una benzodiacepina mas sufentanil con ketamina atenúa o elimina los efectos indeseables de taquicardia e hipertensión y los efectos psicológicos en el postoperatorio, generando una técnica con mínimas perturbaciones hemodinámicas, analgesia profunda y amnesia.

Adicionalmente la ketamina, puede ser usada en situaciones como la terapia electro convulsiva o en pacientes con estatus epiléptico.<sup>77</sup>

#### **4.25 USO PERIOPERATORIO**

El papel de la ketamina en dosis bajas en el perioperatorio inmediato está bien establecido.<sup>77,78</sup>

Es así, como se ha demostrado que las pequeñas dosis de ketamina, disminuyen el consumo de analgésicos en el perioperatorio. Se han realizado muchos meta-análisis acerca del uso de ketamina en bajas dosis de 20-60 mg en el perioperatorio. Estos estudios han mostrado una disminución global en el consumo de opiodes y mejor analgesia, así como disminución en las reacciones secundarias asociadas a opiodes, especialmente náuseas y vómito en el postoperatorio. Los efectos secundarios relacionados con ketamina fueron mínimos, especialmente cuando se administra de manera concurrente una benzodiacepina. Un bolo inicial de 0.5mg/kg de ketamina seguido de infusión continua de 3  $\mu$ g/kg/min durante la cirugía y 1.5  $\mu$ g/kg/min por 48 h después de la cirugía ha sido un protocolo usado de manera satisfactoria en cirugías como la artroplastia. La administración de ketamina y morfina vía intravenosa en analgesia controlada por el paciente (PCA)

parece ser que puede ser benéfico para cierto tipo de cirugías como la cirugía de tórax, pero este no es el caso de la cirugía ortopédica o abdominal<sup>78</sup>.

La administración de ketamina, ha sido utilizada en una variedad de escenarios clínicos, usando diferentes regímenes y vías de administración.

En la analgesia postoperatoria existen 2 revisiones sistemáticas de 37 RCT de dosis subanestésicas de ketamina como adyuvantes de la analgesia basada en opiodes, y concluyen que:

- La ketamina por vía IV disminuye los requerimientos de opiodes y posiblemente el dolor crónico postoperatorio
- Infusión intravenosa continua, típicamente de 120-600 mcg/kg/h es mejor para cirugías asociadas a altos requerimientos de opiodes, aunque una sola dosis de 150 mcg-1 mg/kg puede ser suficiente para cx menor.<sup>71</sup>

La ketamina tiene un papel dominante en la atención pre hospitalaria. Publicaciones recientes han confirmado este papel. En la UCI hay un reconocimiento creciente de la necesidad de analgesia multimodal y sedación. La ketamina puede ser una parte importante de este concepto.<sup>63</sup> En los procedimientos de sedación, especialmente para los niños, se encuentra también un papel importante.

En el contexto de atención paliativa también ha encontrado un lugar. En ese marco también se han reportado importantes efectos antidepresivos.

#### **4.26 USO EN DOLOR CRONICO**

La acción de la ketamina en el manejo de la tolerancia e hiperalgesia inducida por opiodes combinada con su efecto analgésico directo, ha hecho que su papel en el manejo del dolor crónico sea cada vez mas importante. Ketamina puede ser efectiva en el manejo del dolor relacionado con cáncer, dolor neuropático central y periférico, así como en el dolor de origen isquémico, fibromialgia, síndrome doloroso regional complejo, dolor visceral y migraña. Estas indicaciones son basadas en ensayos clínicos cortos con limitación en su aplicación clínica o ensayos limitados no randomizados y estudios de caso<sup>41</sup>.

La administración epidural /caudal de ketamina de 0.5-1 mg/kg ha sido demostrada como eficaz, sin embargo la seguridad de esta técnica no se ha podido aprobar. El preservativo de la mezcla racémica es potencialmente neurotóxico, mientras que estudios indican que ketamina S libre de preservativo puede ser segura.

Los resultados de los estudios indican que ketamina en tratamiento a corto plazo para dolor neuropático son positivos. Las revisiones concluyen que la ketamina mejora el dolor crónico no oncológico, principalmente el neuropático, también el isquémico, fibromialgia. Sin embargo los efectos adversos pueden limitar su uso. Sin embargo hacen falta estudios al respecto.<sup>80,81</sup>

#### **4.27 KETAMINA EN SEDACIÓN**

Ketamina es particularmente útil en sedación de pacientes pediátricos llevados a procedimientos fuera del quirófano. Los pacientes pediátricos tienen menos reacciones de emergencia cuando se les compara con los adultos. Ketamina es utilizada para sedación o anestesia general en cateterización cardiaca, radio terapia, estudios radiológicos, procedimientos dentales. Usualmente dosis subanestésicas de < 1 mg/kg IV son usadas en curaciones, proveen adecuada condición para la cirugía, con rápido retorno a la actividad normal. En adultos y niños la ketamina puede ser utilizada como suplemento o adyuvante en anestesia regional. En este contexto la ketamina puede ser usada antes de la aplicación de los bloqueos dolorosos, pero mas comúnmente es usado como sedación o anestesia suplementaria durante procedimientos largos que generan discomfort. Cuando es usada como suplemento de anestesia regional, la ketamina en dosis de 0.5 mg/kg pueden ser combinados con diazepam IV en infusión, o dosis intermitentes de ketamina de menos de 3 mg/kg o en infusión de 0.15-0.3 mcg/kg/min para proveer excelente analgesia, sedación y recuperación.

La ketamina también puede ser considerada para sedación de pacientes en la unidad de cuidados intensivos por sus efectos sedantes, analgésicos, con excelente estabilidad en hemodinámica.<sup>41</sup>

**4.27.1 Ketamina y su uso en población pediátrica.** Ketamina ha tenido muchas aplicaciones en la práctica de la anestesia pediátrica. Es un medicamento muy versátil, que puede ser administrado prácticamente por cualquier ruta. Desde su introducción en la práctica médica, en 1970, son muchos los estudios que se han adelantado con respecto a este medicamento y muchos los usos que se le han dado dentro del arsenal terapéutico.

**4.27.2 Ketamina para anestesia pediátrica.** Hacia los 1980, el uso de la ketamina, cayó en desuso sobre todo debido al perfil de efectos secundarios molestos. El medicamento sin embargo, tiene todavía una función bien establecida dentro de la anestesia pediátrica para la inducción y mantenimiento de la anestesia general.

Niños con desordenes neuromusculares, en potencial riesgo de desarrollar hipertermia maligna, podrían ser buenos candidatos para recibir anestesia con ketamina. Ketamina también ha sido usada para inducción en niños con enfermedades cardíacas cianosantes, debido a que incrementa la resistencia vascular y gasto cardíaco y no empeora el shunt de izquierda a derecha.<sup>82</sup>

Tal vez, una de sus más grandes aplicaciones dentro de la anestesia pediátrica, sigue siendo la anestesia del paciente pediátrico quemado. En donde este medicamento produce excelente analgesia intraoperatoria y las primeras 12 horas. Adicionalmente, sigue siendo uno de los medicamentos usados para anestesia del parto y es considerada segura para los niños.

Dallimore et al <sup>83</sup> exploró los regímenes de infusión de ketamina en niño entre los 1.5-12 años. Encontró que los niños requieren dosis más altas de infusión para alcanzar el estado estable del medicamento. Niños tienen también menor vida media sensible del contexto que los adultos.

#### **4.28 KETAMINA PARA PROCEDIMIENTOS DE SEDACION**

El incremento en la tendencia de cirugía ambulatoria fuera de quirófanos, ha incrementado el interés hacia la ketamina por ser un medicamento de aceptable corta duración de acción, con perfil de seguridad, administración a partir de cualquier ruta, y efectos sedativos y analgésicos. Técnicas de sedación usando ketamina, se han desarrollado rápidamente. Es un medicamento popular usado por dentistas, departamento de emergencias, dermatología, procedimientos plásticos, radiología intervencionista en niños, produciendo un estado de sedación disociativa<sup>72</sup>.

La ketamina ha llegado a ser tan popular, en efecto, también gracias al mejor conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia. Es un medicamento seguro cuando se usa en combinación con otros medicamentos como Propofol. Herd y Anderson<sup>84</sup> estudiaron la farmacocinética de la ketamina dosis de 1 -1.5 mg/kg en niños en el departamento de emergencias para predecir la duración de las concentraciones, asociadas con la anestesia, despertar y analgesia. Los hallazgos

corresponden a un modelo bicompartimental para la administración IV de la mezcla racémica. Diez minutos después de la administración de 1mg/kg, la mayoría de los niños tienen concentraciones séricas por debajo de 0.75 mg/L, un nivel asociado con el despertar. Con Ketamina a 1.5 mg/kg pocos niños, 50% tienen concentraciones por debajo de 0.75 mg/L a los 10 min. Después de los 10 min, la mayoría tienen concentraciones alrededor de 0.1mg/L, un nivel asociado con analgesia en adultos. Dosis de ketamina de 1 mg/kg proveen concentraciones séricas satisfactorias para sedación en procedimientos cortos.

En conclusión con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia de la ketamina en niños, se ha encontrado que tiene una farmacocinética más rápida cuando se le compara con la del adulto<sup>85</sup>.

#### **4.29 KETAMINA PARA ANALGESIA**

La analgesia balanceada, usando entre agentes opioides y no opioides ha llegado a ser el estándar de cuidado para el manejo de dolor en el postoperatorio. Ketamina, con sus propiedades analgésicas y antihiperálgicas, ha mostrado disminuir el dolor postoperatorio y los requerimientos de opioides<sup>72</sup>.

La ketamina es un medicamento con acción analgesia en muchos sitios entre centrales y periféricos. Además de su rol como antagonista sobre el receptor NMDA, la ketamina induce analgesia por efecto de la inhibición de la óxido nítrico sintasa. En la década pasada, surgió un renovado y creciente interés sobre la ketamina como analgésico administrado en infusiones intra y postoperatorias, en dolor relacionado con tumores, o dolor neuropático. Los estudios muestran la eficacia de dosis bajas en infusiones continuas (0.14- 0.4 mg/kg/h) para dolor neuropático. Infusiones continuas subcutáneas de ketamina de 0.1 mg/kg/h también han demostrado proveer suficiente analgesia con mínimos eventos secundarios en pacientes con trauma.

Ketamina es ampliamente utilizada como adyuvante analgésico durante el periodo perioperatorio. Los estudios reportan potenciación de la analgesia producida por opioides y su efecto ahorrador de opioides. Tucker et al.<sup>86</sup> publicaron la dosis de ketamina capaz de proveer beneficios clínicos durante la coadministración con opioides. Una concentración sérica de ketamina de 30-120ng/ml puede potenciar el efecto antinociceptivo del Fentanil. Existe consenso en cuanto a que la ketamina puede ser utilizada en la prevención y tratamiento del dolor perioperatorio, y dolor no relacionado con la cirugía, en regímenes tanto de infusión o en combinación con

otros medicamentos analgésicos. Son numerosos los reportes de uso de Ketamina para dolor por cáncer avanzado.

Tsui et al.<sup>87</sup> reportó el uso de ketamina como efectivo analgésico en combinación con morfina en un niño de 2 años con dolor severo asociado a cáncer, con lo logro mejoría en el control del dolor y calidad de vida. Una infusión continua de bajas dosis de ketamina y analgesia controlada por el paciente en una niña de 13 años llevada a cirugía de corrección de escoliosis, con buena analgesia y disminución en el consumo de opioides<sup>88</sup>.

White<sup>89</sup> reportó el uso de una infusión prolongada de ketamina, como adyuvante al Opiode, por 37 días en un niño de 9 años con quemadura de 42% de superficie corporal, con buena analgesia y tolerancia. Becke *et al.*<sup>90</sup> usaron dosis intraoperatorias de S -Ketamina para reducir el dolor postoperatorio y consumo de morfina en niños llevados a cirugía urológica. Ketamina ha sido usada intravenosa y como infiltración peri tonsilar para reducir el dolor postoperatorio después de la adnotonsilectomía. Aspinall y Mayor<sup>91</sup> mostraron efectividad analgésica con ketamina 0.5 mg/kg. Otros estudios<sup>92</sup> han fallado en demostrar una disminución en el dolor postoperatorio en niños llevados a tonsilectomía cuando han sido pretratados con Ketamina.

Ketamina también ha sido usada vía intranasal para sedación y analgesia postoperatoria en niños llevados a extracciones dentarias. Con menores requerimientos de analgesia de rescate en el grupo de pacientes a quienes se les administro ketamina<sup>82</sup>.

El uso de infusiones de bajas dosis de ketamina puede ser una excelente opción para la prevención y tratamiento del dolor en países no desarrollados, donde la disponibilidad de equipamiento y de otros analgésicos potentes puede ser escasa.<sup>82</sup>

En un reciente meta- análisis, publicado en 2011<sup>85</sup>, se evidenció la seguridad en la administración de ketamina, y que la ketamina usada sistémicamente fue efectiva en disminuir la intensidad del dolor y los requerimientos de analgésicos en la UCPA, pero no durante el periodo postoperatorio temprano 6-24 horas. Sin embargo cuando se usa localmente en tonsilectomía, disminuye los requerimientos de analgésicos tanto en la UCPA como en el periodo postoperatorio temprano. Adicionalmente se concluye que cuando se usa vía caudal, como adyuvante, incrementa la duración del bloqueo sensitivo y mejora el dolor.

#### **4.30 KETAMINA PARA ANESTESIA REGIONAL**

La popularidad de la anestesia regional en pediatría ha venido incrementándose, ya que provee no solo buena analgesia intraoperatoria sino también excelentes condiciones de analgesia en el postoperatorio<sup>82</sup>.

Son muchos los estudios encontrados en la literatura en donde se muestra la ketamina como agente analgésico en el bloqueo caudal. Naguib et al.<sup>93</sup> uso ketamina 0.5mg/kg para administración caudal con excelentes resultados. Lee y Sanders<sup>94</sup> compararon la ropivacaína caudal 0,2% 1 ml/kg mas ketamina 0.25 mg/kg en niños llevados a circuncisión bajo anestesia general, con mayor duración en la analgesia y menos rescates.

La seguridad de la ketamina en anestesia regional es debatida, por el potencial efecto neurotóxico. Sin embargo esto debe ser examinado e investigado a mayor profundidad.

### **5. ANTECEDENTES**

En los últimos años se ha visto un gran interés en el manejo del dolor postoperatorio en pediatría, pero a pesar de diversos avances se siguen presentando casos de

niños que sufren innecesariamente por falta no solo de un adecuado tratamiento, sino también por una inadecuada evaluación del problema.

En un reciente estudio, publicado por Rivera y Cols<sup>2</sup>, se evaluó la incidencia de dolor agudo postoperatorio en población pediátrica menor de 13 años en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva. En dicho estudio se evidenció que el manejo del dolor agudo postoperatorio no es adecuado, con una alta ocurrencia de dolor entre moderado y severo el cual corresponde al 23,7% cuando se evalúan los pacientes al momento de ser admitidos en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), 19% al momento de egreso de la UCPA y 11,2% a las 24 h de postoperatorio. Adicionalmente es válido mencionar con respecto al mismo estudio, la ausencia en el uso de herramientas para la evaluación del dolor en esta población, con una mayor frecuencia en cuanto a la presentación del dolor entre el grupo de pacientes < de 2 años.

Al realizar la búsqueda acerca del uso de ketamina como estrategia analgésica coadyuvante en el postoperatorio en la población pediátrica, a nivel local no se encuentran reportes ni estudios acerca del tema.

Si se encuentran reportes y estudios locales, en los cuales se usa ketamina dentro del manejo analgésico en población adulta. Dentro de estos se encuentra un estudio clínico aleatorizado, doble ciego publicado por Cadavid A y cols,<sup>95</sup> en la Revista Colombiana de Anestesiología en el 2008, en el cual adicionan ketamina a la morfina a la bomba de analgesia controlada por el paciente en un grupo de pacientes llevados a Laparotomía, encontrando que la ketamina iniciada en la analgesia controlada por el paciente con morfina para el control del dolor postoperatorio no reduce significativamente el consumo de morfina después de la laparotomía. Para el mismo año, en la misma revista aparece publicado un Experimento clínico controlado, aleatorizado, con doble enmascaramiento por Navarro y cols,<sup>96</sup> en el cual evalúan la eficacia de la ketamina preventiva en la cirugía ambulatoria de mujeres programadas para esterilización definitiva con electro fulguración por laparoscopia, en la disminución del dolor postoperatorio, comparada contra ketamina administrada de manera no preventiva, sin encontrar ninguna diferencia al respecto.

En la literatura global, son muchos los reportes y revisiones sistemáticas en las cuales se implica a la ketamina como analgésico coadyuvante administrado por diferentes vías en el manejo del dolor tanto en el postoperatorio, como en el tratamiento del dolor crónico.

En un reciente meta- análisis, publicado en 2011 <sup>85</sup>, se evidenció la seguridad en la administración de ketamina, y que la ketamina usada sistémicamente fue efectiva en disminuir la intensidad del dolor y los requerimientos de analgésicos en la UCPA, pero no durante el periodo postoperatorio temprano 6-24 horas.

## **6. HIPÓTESIS**

### **6.1 HIPÓTESIS ALTERNA**

Es la ketamina una alternativa analgésica más eficaz que la sola administración de los analgésicos tradicionales utilizados como estrategia analgésica en pacientes pediátricos menores de 13 años llevados a cirugía de tórax, abdominal, urológica, plástica y ortopédica en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

## **6.2 HIPÓTESIS NULA**

Las diferencias en eficacia encontradas entre la ketamina, como alternativa analgésica, y la sola administración de los analgésicos utilizados como estrategia analgésica en pacientes pediátricos menores de 13 años llevados a cirugía de tórax, abdominal, urológica, plástica y ortopédica en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva son debidas al azar.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio de investigación clínica experimental, controlado, aleatorizado, doble ciego, con intención de tratar y a una cola.

## **7.2 LUGAR Y TIEMPO DEL ESTUDIO**

Lugar y espacio donde se lleva a cabo la investigación, es el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Acta de aprobación No. 010-001-29-08-2012). Previa firma del consentimiento informado, por parte de los padres o tutores legales, y la firma del asentimiento informado, para pacientes mayores de 7 años, se procedió con la recolección de la muestra.

La recolección de la muestra se llevo a cabo en el periodo comprendido entre 01 Septiembre de 2012 y el 30 de Abril de 2013.

## **7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

**7.3.1 Población.** Pacientes pediátricos menores de 13 años, que sean llevados a cirugía en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en el periodo anotado.

**7.3.2 Muestra.** Calculo de la muestra se realizó teniendo en cuenta la magnitud de la diferencia que se busca encontrar, en este caso el grado de dolor, medido por escalas de dolor, en donde se considera que una diferencia en la puntuación de 2 puntos (20%) ya es clínicamente significativa. Se tuvo en cuenta la incidencia del mismo (datos del estudio publicado por el Dr. Rivera, de dolor agudo Postoperatorio en niños menores de 13 años Hospital Hernando Moncaleano Peredomo, en donde la incidencia fue del 23.7% al momento de ingreso a UCPA, 19% al salir de UCPA, y 11,2% a las 24 horas del POP). Con dos colas, un error alfa de 0.5 y poder del 80%.

El cálculo de la muestra, basado en la puntuación de la escala del dolor, estableciendo que la diferencia de 2 puntos ya es clínicamente significativa.

Se le agrega un 10 % de perdidas. Al realizar el cálculo el tamaño de la muestra corresponde a 73 pacientes en cada grupo

Tamaños de muestra y potencia para comparación de medias independientes  
Desviación estándar esperada

Población A: 4,000

Población B: 4,000

Diferencia de medias esperada: 2,000

Razón entre muestras (B/A): 1,000

Nivel de confianza: 95,0%

Tamaño de muestra

Potencia (%)	Población A	Población B
80,0	63	63

#### 7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños menores de 13 años, llevados a cirugía de tórax, abdominal, urológica, plástica y ortopédica electiva o de urgencia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
- Consentimiento informado aceptado por el padre o por el tutor.
- Pacientes ASA I –III

#### 7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que no se le pueda realizar seguimiento debido a la imposibilidad de comunicarse con él o con su familia.

- Rechazo de la técnica anestésica por parte del anestesiólogo asignado al caso
- Paciente menor de 3 kilos de peso.
- Patología que contraindique el uso de técnica anestésica estandarizada.
- Paciente con contraindicación relativa o absoluta para el uso de ketamina: Hipertensión Arterial mal controlada con PA > 140/90, trastornos psiquiátricos, desordenes psico-afectivos, alergia a la ketamina, enfermedad coronaria no tratada, glaucoma, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular, epilepsia.
- Pacientes que reciban técnica epidural con catéter para manejo analgésico en el Postoperatorio.
- Pacientes que requieran manejo con intubación orotraqueal en Unidad de Cuidados intensivos.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa al uso de TRAMADOL como pacientes con epilepsia, en tratamiento con medicamentos y inhibidores de la MAO, insuficiencia renal o hepática, alergia al medicamento.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa al uso de AINES tales como enfermedad ácido péptica, enfermedad hepática o renal, alergia al medicamento o a otros Antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa al uso de morfina tales como Hipersensibilidad al medicamento, Depresión respiratoria, traumatismo craneal, presión intracraneal elevada, íleo paralítico o sospecha del mismo, abdomen agudo, vaciado gástrico tardío, enfermedad obstructiva de vías aéreas, asma bronquial, insuficiencia respiratoria, cianosis, hepatopatía aguda, administración con IMAO o en 2 semanas tras interrumpirlos, Trastornos convulsivos.



## 8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION DE LA VARIABLE	NATURALEZA	INTER RELACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
EDAD	Tiempo de vida del paciente en años	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Años de vida
GÉNERO	Se refiere al género M o F	Cualitativa discreta	Independiente	Nominal	Masculino (M) Femenino (F)
PESO	Fuerza con que la tierra atrae a los cuerpos	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Kilogramos (kg)
TALLA	Altura medida desde la superficie de la tierra	Cuantitativa continua	Independiente	Razón	Metros (m)
ESTADO FÍSICO ASA	Estado físico del paciente según clasificación hecha por la Sociedad Americana de Anestesiología	Cualitativa discreta	Dependiente	Nominal	1 2 3 4 5 6
CLASIFICACIÓN DE CIRUGIA	Hace referencia a la severidad de la patología en relación con el grado de compromiso de la integridad	Cualitativa discreta	Independiente	Nominal	Urgente (U) Electiva (E)

	<p>física o fisiológica del paciente.</p> <p><b>URGENTE:</b> Debe ser realizada dentro de las primeras 24 horas tras el diagnóstico</p> <p><b>ELECTIVA:</b> cirugía planeada con anticipación. No está en riesgo la vida del paciente.</p>				
TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	Tipo de intervención realizada al paciente. Se clasificaran de acuerdo a si es cirugía abdominal, urológica u ortopédica	Cualitativa discreta	Independiente	Nominal	Abdominal (A) Urológica (U) Ortopédica (O)
TIEMPO QUIRURGICO	Tiempo entre la incisión de la piel hasta que finaliza la cirugía	Cuantitativa Continua	Dependiente	Razón	Menor a 1 hora Mayor a 1 hora
PRESIÓN ARTERIAL	Fuerza o presión que lleva la sangre	Cuantitativa continua	Dependiente	Razón	Milímetros de mercurio (mmHg)

	a todas las partes de su cuerpo				
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	Numero de latidos del corazón en unidad de tiempo	Cuantitativa continua	Dependiente	Razón	# Latidos/minuto
<b>TECNICAS ANALGÉSICAS ADICIONALES</b>	Hace referencia a la realización de técnicas analgésicas adicionales al protocolo, analgesia peridural, caudal, bloqueos de campo o de nervio periférico	Cualitativa discreta	Dependiente	Nominal	Nombre de la técnica analgésica utilizada
<b>DOLOR</b>	Evaluación que se realiza a la percepción subjetiva de una sensación desagradable medida según por escala de dolor de acuerdo con su edad. *	Cualitativa discreta	Dependiente	Nominal	Leve (0-3) Moderado (4-6) Severo (7-10)
<b>TIEMPO PARA REQUERIMIENTO</b>	Tiempo transcurrido	Cuantitativa continua	Dependiente	Razón	Minutos (min)

O 1ª DOSIS RESCATE	entre el final de la cirugía y el requerimiento de la primera dosis de analgésico de rescate por presencia de dolor de moderado a severo.				
DOSIS ANALGÉSICO DE RESCATE	Cantidad de sustancia analgésica (Morfina) utilizada para control de dolor entre moderado a severo cualquiera de las valoraciones.	Cuantitativa	Dependiente	Razón	Miligramos (mg)
EFFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO.	Presencia de efectos tales como náuseas, vómito, sedación, diplopía, nistagmus, disforia, alucinaciones, Depresión respiratoria.	Cualitativa Discreta	Dependiente	Nominal	Presente Ausente
SATISFACCIÓN	Sensación de	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Satisfecho

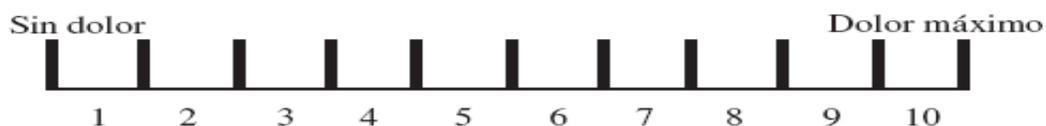
DEL CUIDADOR	agrado o inconformismo con el manejo analgésico realizado	Discreta			Medianamente satisfecho Poco satisfecho Insatisfecho
--------------	---	----------	--	--	---

\* Escalas de valoración del dolor de acuerdo con la edad.

### 8.1 ESCALA DE VALORACION DEL DOLOR EN NIÑOS MENORES DE 8 AÑOS



### 8.2 ESCALA DE VALORACION DEL DOLOR EN NIÑOS DE 8 A 13 AÑOS



### 8.3 ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE SESGOS

La técnica anestésica empleada fué estandarizada y se utilizaron medicamentos con vida media de eliminación corta, de manera que los efectos analgésicos que se esperan valorar no se alteren por la administración de medicamentos durante el acto anestésico.

Se considero como variable de confusión la técnica quirúrgica empleada, ya que la intensidad del dolor puede variar por disminuir el trauma de los tejidos. De manera similar sucede con la clasificación de la urgencia del procedimiento, por lo cual se estratificaron estas variables, para evitar confusión en los resultados.

Otra variable de confusión fueron los efectos de los anestésicos utilizados para inducción y mantenimiento por lo tanto se escogieron medicamentos con vida media de eliminación corta.

Adicionalmente se consideraro de manera explícita, el uso o no de otras técnicas analgésicas dentro del procedimiento, ya que esta práctica es común dentro del

manejo anestésico del paciente pediátrico, y podría interferir con los resultados obtenidos, ya que dentro de sus mecanismos de acción, está descrito un efecto antagonista sobre los receptores NMDA de la médula espinal, tales como los bloqueos de campo, bloqueos caudales o técnicas epidurales. Se considera hacer un análisis estadístico en el cual se consideren por separado los pacientes que reciban dentro de su manejo anestésico técnicas como bloqueo de campo, bloqueo de nervio periférico, técnicas espinales.

La aleatorización en los grupos de comparación buscó que las variables demográficas, antropométricas y otras que no son de manejo por el anestesiólogo, quedaran uniformemente distribuidas en los grupos de comparación.

El DOBLE CIEGO busco disminuir el sesgo del evaluador. Para esto la persona que evaluó el dolor en el ambiente hospitalario fué diferente a la persona que administró la técnica anestésica. Y el anestesiólogo del caso no conoció el tipo de manejo analgésico instaurado (con ketamina y sin ketamina).

#### **8.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS**

En la fase inicial de la realización de este proyecto, correspondiente básicamente a la Monografía, se realizó la discusión y aprobación del mismo por parte del Grupo de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario de Neiva.

La realización y aplicación este estudio de intervención buscó en primera instancia su aprobación por parte del Comité de Ética Médica y del Comité que conforma la subgerencia Técnico Científica. El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Acta de aprobación No. 010-001-29-08-2012).

Se socializó la metodología del estudio con todo el personal que hace parte del grupo de anestesiología y que potencialmente estaría involucrado en el desarrollo del estudio. Haciendo especial énfasis en el conocimiento y aplicación de las escalas de evaluación del dolor de acuerdo con la edad.

Una vez aprobado el proyecto, cada paciente pediátrico menor de 13 años admitido para cirugía de tórax, abdominal, urológica, plástica y ortopédica, tuvo la aprobación del docente y anestesiólogo asignado al caso. Previa firma del consentimiento informado, por parte de los padres o tutores legales, y la firma del asentimiento

informado, para pacientes mayores de 7 años, se procedió con la recolección de la muestra.

Se realizó la aleatorización simple de los pacientes, por medio una tabla de números aleatorios, a través del cual se hará una distribución de los pacientes en dos Grupos. Grupo A, numero par = ketamina, Grupo B número impar= Control.

## **8.5 PREOPERATORIO**

- Una vez ingresó el paciente y su tutor legal al servicio de salas de cirugía se abordó con el objetivo de darle a conocer la propuesta del estudio de intervención, la metodología y el objetivo del mismo.
- Se verificaron criterios de inclusión y exclusión. Se le explicaron los riesgos, beneficios y complicaciones, contemplados en el consentimiento informado.
- Se verifico que el tutor legal del paciente entendiara, aceptara y firmara el consentimiento informado. En caso de que el paciente sea menor de 7 años de edad, se diligenció de manera conjunta el formato de asentimiento por parte del mismo.
- Se realizó la aleatorización de los pacientes por medio de una tabla de números aleatorios. El grupo A, número par, correspondió al grupo de ketamina y el grupo B, número impar, al grupo control de solución salina. Esta aleatorización fue realizada por el residente, interno o estudiante o en su defecto el anestesiólogo a cargo del caso
- Se hizo distinción clara desde su ingreso, entre el grupo de pacientes que recibieron manejo ambulatorio y el grupo de pacientes que recibió manejo hospitalario.
- Explicación de la escala de valoración del dolor de acuerdo a la edad. (Escala de caras en menores de 8 años, Escala Numérica 8-13 años).

- Premedicación al llegar a salas de cirugía con Midazolam 0.5 mg/kg vía oral más Acetaminofén 15 mg/kg vía oral, mínimo 15 a 30 minutos antes de su ingreso a la sala de cirugía

## **8.6 INTRAOPERATORIO**

### **8.6.1 Manejo anestésico de ambos grupos ambulatorios u hospitalarios**

- Monitoría básica ASA
- Pre oxigenación
- Inducción IV o inhalatoria según disponibilidad de accesos venosos.

Fentanil 3 mcg/kg

Propofol 2.5 mg/kg IV.

Relajante Neuromuscular a discreción del anesthesiólogo del caso.

Dexametasona 150 mcg/kg IV

- Abordaje de la vía aérea.
- Mantenimiento anestesia: Oxígeno al 40% o el necesario para mantener SaO<sub>2</sub>> 92%, Sevofluorane o Desflorane.
- Mantenimiento de metas anestésicas en transoperatorio. Uso de medicamentos adicionales según requerimientos.
- Tras inducción y antes de la incisión quirúrgica se administrará dosis de Dipirona IV de 50mg/kg.
- Morfina 0,05 mg/kg IV posterior a la inducción.
- Extubación. Traslado a UCPA con escala *Aldrete*> 9

- En la medida de lo posible se consideró bloqueo de campo o de nervio con anestésico local.

### **8.6.2 Manejo anestésico por grupos**

**GRUPO A.** Bolo de ketamina tras la inducción de 0.5 mg/kg.

**GRUPO B.** El grupo B recibió volumen similar al del grupo A de solución salina.

Para garantizar que el estudio sea doble ciego, se dispuso de dos bolsas de solución salina de 100 ml, marcadas con el nombre de Grupo A y Grupo B, las cuales fueron cambiadas cada 48 horas. Una vez realizada la aleatorización, de acuerdo con el peso, en una tabla previamente diseñada, se determina el volumen a aplicar de acuerdo con el grupo correspondiente, el cual se extrae de la bolsa correspondiente.

La bolsa de solución salina marcada como grupo A contenía una mezcla de ketamina a una concentración de 1 mg/cc. La bolsa marcada como Grupo B contenía solución salina.

Para facilitar la administración de las mezclas se dispuso de una tabla (Anexo E) en donde con el peso del paciente, de manera rápida se sabrá cual es el volumen a administrar de la jeringa para el bolo.

## **8.7 POSTOPERATORIO**

### **8.7.1 Grupo A y B hospitalizados.**

- Valoración en UCPA al momento de ingreso realizada por el interno, residente o estudiante de turno para la recolección de datos.
- Esquema analgésico en el Postoperatorio pacientes hospitalarios Grupo A y grupo B.

Morfina 0.1 mg/kg IV cada 6 horas durante las primeras 24 horas.

Morfina rescates de 0.05mg/kg IV, máximo 6 en 24 horas, con intervalo mínimo de 1 hora entre ellos.

Acetaminofén 15mg/kg VO cada 6 horas, administrando la primera dosis a las 6 horas de postoperatorio.

Dipirona 20 mg/kg IV cada 6 horas durante las primeras 24 horas

- Valoración de la intensidad del dolor de acuerdo con la edad al momento de ingreso a la UCPA, a las 6 y 24 horas.

- Titulación del dolor: Si el paciente refería en cualquier momento de su evaluación dolor de intensidad > 4/10 recibirá una dosis de rescate de Morfina de 0.05mg/kg IV y se tituló hasta obtener escala de valoración del dolor por debajo de 4. Posterior a esto continuó con el esquema analgésico instaurado. Se dispuso de un total de 6 rescates de medicamento para 24 horas, con intervalo mínimo de 1 hora entre ellos. Se llevó registro estricto de los requerimientos de Opiode en cada paciente.

- Si pese a su manejo analgésico y rescates de morfina el paciente no tenía adecuado control del dolor, se llamó a un miembro del grupo de Anestesiología para realizar la titulación del dolor.

- Valoración de reacciones secundarias relacionadas con el uso de los medicamentos del estudio: nauseas, vómito, sedación, diplopía, disforia, alucinaciones al ingreso a UCPA.

- Si nauseas y vómito en POP se aplicó dosis de Metoclopramida 0.15mg/kg y se avisó al equipo de anestesiología. Si persistieron las nauseas y vómitos se administró una dosis única de rescate de Ondansetron de 0,1 mg/kg IV lento.

- A las 24 horas se evaluó la satisfacción del cuidador del paciente con respecto al manejo del dolor.

- En caso de presentarse alguna reacción o evento adverso, se notificó inmediatamente al anestesiólogo del caso, quien tomara las acciones respectivas para su manejo y tratamiento. Adicionalmente se llevó el registro en el libro de reporte de eventos adversos el cual permanecía en la oficina de anestesiología, diligenciando todos los datos allí requeridos. Se hizo registro del seguimiento, el cual se realizó diariamente hasta la resolución del caso. Adicionalmente, se reportó de forma inmediata a los investigadores para el respectivo trámite y notificación ante el Comité de Ética Médica. ( Ver anexo D)

### **8.7.2 Grupo A Y B Ambulatorios**

- Valoración en UCPA al momento de ingreso realizada por el interno, residente o estudiante de turno para la recolección de datos.
- Esquema analgésico en el Postoperatorio pacientes Ambulatorios Grupo A y grupo B.

Acetaminofén 15mg/kg VO cada 6 horas iniciando su administración a las 6 horas del postoperatorio.

- Los pacientes fueron valorados a su ingreso en la UCPA, a las 6 horas, si aún permanecen dentro de la UCPA, y a las 24 horas de su procedimiento. Los pacientes o sus cuidadores fueron interrogados vía telefónica.
- En la UCPA se hizo un manejo y titulación del dolor para mantener escalas de dolor por debajo de 4.
- Titulación del dolor: Si el paciente refirió dolor de intensidad > 4/10 recibió una dosis de rescate de Morfina de 0.05mg/kg IV y se tituló hasta obtener escala de valoración del dolor por debajo de 4. Posterior a esto se continuó con el esquema analgésico indicado.
- Los rescates en casa fueron manejados con Tramadol gotas vía oral 1mg/kg vía oral en caso de dolor de intensidad > 4.

- Las evaluaciones que correspondieron a cuando el paciente fue dado de alta de UCPA, se realizaron telefónicamente. Para lo cual se dispuso de un contacto telefónico desde la firma del consentimiento informado, y se le suministró al padre o cuidador, un formato escrito de la escala para valoración del dolor según la edad del paciente.

## 9. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento para la recolección de datos (Anexo A) estuvo compuesto en su primera parte por la identificación del estudio, historia clínica, fecha y Numero de paciente del estudio. Grupo asignado aleatoriamente

La siguiente parte correspondió a los datos demográficos: edad, sexo, peso, talla, ASA, clasificación de la urgencia y relacionados con la técnica quirúrgica y el tiempo quirúrgico.

La tercera parte compuesta por una tabla que es diferente para cada uno de los grupos, según sea el paciente ambulatorio o hospitalario. Fue diligenciada en la UCPA, con la valoración del dolor, dosis de morfina aplicada, tiempo transcurrido entre el final de la cirugía y primera dosis de rescate, efectos adversos presentados y signos vitales en cada evaluación de dolor. Para pacientes ambulatorios la evaluación se hizo a su ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos, a las 6 horas si el paciente aún permanecía allí; y telefónicamente a las 24 horas. Para el paciente hospitalizado la evaluación se hizo al ingreso a la UCPA, a las 6 y 24 horas.

La última parte del formato fué la evaluación de la satisfacción del paciente del manejo analgésico y las observaciones del caso.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados fueron almacenados en el programa de Microsoft Office Excel® y posteriormente analizados mediante el Paquete Estadístico SPSS BASIC 15® diseñado y administrado por la empresa IMB® con licencia gratuita y disponible en su página web.

La información recolectada en los formatos diligenciados, fue sistematizada por medio de una base de datos del programa Excel de Microsoft office® y extrapolada a una plataforma diseñada para tal fin en el programa SPSS BASIC 15®. A esta información se le aplicó estadística básica de frecuencias, Chi cuadrado y se realizó cruce de variables para determinar asociación entre ellas.

Los tipos de medición de los resultados finales fueron expresados como una proporción para las variables categóricas dicotómicas (si o no) y la media para las variables continuas. Para determinar la medida de dispersión de una variable continua se utilizó la desviación estándar.

El análisis se realizó de acuerdo a los objetivos del estudio, utilizando tablas y gráficos de barras, para una mejor interpretación de los resultados y teniendo en cuenta las medidas estadísticas para cada método.

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación se desarrollara de acuerdo con lo establecido en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, previa autorización del Comité de Ética de los hospitales.

Por tratarse de estudios que involucran la participación de seres humanos, el presente estudio se regirá por las consideraciones estipuladas en las recomendaciones mundiales contenidas en la Declaración de Helsinki de 2000, el Informe Belmont de 1978 y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Este estudio clínico controlado prospectivo, en donde se evaluó la efectividad de la ketamina como alternativa analgésica en la población pediátrica. Centró su interés en lograr un adecuado control del dolor, el cual fue garantizado por la aplicación de una estrategia de analgesia multimodal a ambos grupos del estudio. Se llevó a cabo exclusivamente con fines investigativos, sin irrumpir en lo más mínimo la privacidad de los pacientes o familia, que hacen parte de la población a estudio respetando y guardando la información obtenida solamente para interés científico.

Todos los registros fueron identificados con el número de historia clínica y toda información fue recogida previa aprobación del paciente mediante formato de consentimiento y asentimiento informado diseñado para tal fin.

El material resultante de recolección de los datos quedara en custodia exclusivamente del personal investigador garantizando total confidencialidad de los mismos.

Se explico claramente al paciente y/o al representante legal que no se expondría a riesgos innecesarios ni adicionales durante el acto anestésico. Se garantizo a los pacientes la información sobre los resultados del estudio en el cual participaran, si así lo desean.

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Acta de aprobación No. 010-001-29-08-2012). Previa firma del consentimiento informado, por parte de los padres o tutores legales, y la firma del asentimiento informado, para pacientes mayores de 7 años, se procedió con la recolección de la muestra.

El formato de consentimiento informado se presenta en el Anexo B. Adicionalmente se diligencio un formato de Asentimiento (Anexo C), que fue diligenciado en caso de que el participante en el estudio sea paciente mayor de 7 años, en cuyo caso debió diligenciarse no solamente el consentimiento informado por parte de sus padres o tutores legales, sino también dicho formato de Asentimiento.

## **12. PROTOCOLO DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS**

Las posibilidades de tener eventos adversos debido a la aplicación de este estudio, son mínimas ya que la totalidad de los procedimientos, fármacos y dosis son los rutinariamente utilizados en los diferentes protocolos de manejo anestésico alrededor del mundo. De tal manera que de presentarse algún efecto adverso, este fue manejado por cada anestesiólogo asignado, de acuerdo a los estándares que la práctica de la anestesia aplica.

Los eventos, fueron consignados en un libro de reporte de eventos adversos que estuvo a disposición del servicio como parte de este estudio. En este libro se consigno el número de historia clínica, fecha, descripción del evento adverso, su gravedad, su manejo y su evolución con seguimiento diario hasta que se consideró que el evento adverso y sus consecuencias fueron resueltas.

Estos eventos adversos se reportaron dentro de las primeras 24 horas al Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, quienes evaluarán la gravedad del evento y podrán solicitar cualquier información adicional al mismo y dictar las recomendaciones que consideren pertinentes o incluso ordenar la suspensión inmediata del estudio según el caso.

### **13. PRODUCTO DEL ESTUDIO**

Una vez finalizado el trabajo de investigación COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA POSTOPERATORIA DE UN ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA, se espera como beneficio para la institución y la sociedad:

- Tener claridad si la ketamina es efectiva en el manejo del dolor postoperatorio en los niños menores de 13 años llevados a cirugía.
- Al finalizar este estudio, se espera dejar un protocolo de manejo analgésico eficaz y costo efectivo para el dolor postoperatorio de los pacientes pediátricos.

## 14. PRESUPUESTO

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA DE UN ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA					
COSTOS FIJOS					
	Recurso Humano				
		Valor Unitario	Cantidad		Costo Final
1	Integrante de la Especialización	\$ 1.000.000	1		\$ 1.000.000
2	Asesor Metodológico	\$ 1.500.000	1		\$ 1.500.000
3	Asesor Conceptual	\$ 1.500.000	1		\$ 1.500.000
4	Asesor Bioestadístico	\$ 700.000	1		\$ 1.200.000
5.	Reuniones de socialización y seguimiento del estudio	\$ 250.000	5		\$ 1.250.000
				Total 1	\$ 6.450.000
COSTOS VARIABLES					
	Materiales				
		Valor Unitario	Cantidad		Costo Final
6	Computador	\$ 1.200.000	1		\$ 2.500.000
7	Impresora	\$ 80.000	1		\$ 80.000
8	Resma de papel para impresión	\$ 10.500	2		\$ 21.000
9	Tinta Negra Impresora	\$ 45.000	2		\$ 90.000
10	Tinta Color Impresora	\$ 45.000	1		\$ 45.000
11	Servicio de Internet	\$ 40.000	5		\$ 80.000
12	Empastado	\$ 30.000	3		\$ 90.000
13	Impresión plegables y escalas de valoración	\$ 300	1000		\$ 300.000

	dolor				
				Total 2	\$ 3.126.000
TOTAL 1: Recurso humano.			Total 1	10%	\$ 645.000
TOTAL 2: Materiales con que se realizará el proyecto.	Imprevistos		Total 2	10%	\$ 312.600
				Costo Total	\$ 10'533.600

NOTA ACLARATORIA: Los costos de medicamentos, equipos de infusión y demás equipos y medicamentos propios de la técnica anestésica, hacen parte del paquete anestésico-quirúrgico que rutinariamente utiliza la institución para estos casos y como tal será parte de la cuenta de cobro convencional a la respectiva aseguradora de cada paciente.

## 5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2010			2011						2012						2013		
	JUL-AGO	SEP-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN	JUL-AGO	SEP-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN	JUL-AGO	SEP-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN
Planteamiento del problema, justificación																		
Revisión bibliográfica																		
Antecedentes del problema																		
Marco teórico																		
Establecer materiales y métodos																		
Determinar variables y elaboración del instrumento																		
Presentación del trabajo y aprobación. Solicitud de permisos.																		
Recolección de datos																		
Tabulación de datos																		
Análisis de datos																		
Presentación del informe final																		

## 16. RESULTADOS

En total 120 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los 146 planteados como muestra inicial, teniendo en cuenta la puntuación de la escala del dolor, estableciendo que la diferencia de 2 puntos ya es clínicamente significativa y adicionando un 10 % de posibles pérdidas. Por lo tanto, este informe de resultados corresponde a un reporte preliminar.

Se distribuyeron de manera aleatoria por medio de la utilización de una tabla de números aleatorios, aquellos terminados en número par fueron asignados al grupo de Ketamina y los terminados en número impar, al grupo de solución salina. La edad promedio de los pacientes fue de  $5,27 \pm 3,4$  años ( $63,23 \pm 41,79$  meses) para el grupo de ketamina y de  $6,1 \pm 3,49$  años ( $73,98 \pm 45,96$  meses) para el grupo de solución salina, con una distribución homogénea de géneros. El promedio de peso para el grupo de ketamina y solución salina fue de  $20,88 \pm 10,52$  Kg y  $23,66 \pm 9,75$  Kg, respectivamente. Se presentó una distribución homogénea en los dos grupos con respecto a las variables de internación, urgencia del procedimiento, estado físico ASA, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en dichas variables entre los dos grupos. Se incluyeron pacientes de todas las especialidades, sin diferencias significativas en la distribución. (Tabla 1)

Tabla 25. Características epidemiológicas y clínicas.

VARIABLES	KETAMINA	SSN	Valor de p
<b>EDAD</b>			
MESES (MDE)	63,23/ 41,79	73,98/45,96	0,144
<b>PESO</b>			
Kg (MDE)	28,88/10,52	23,66/9,75	0,88
<b>INTERNACION</b>			
Ambulatorio (n)	36	37	0,521
Hospitalizado(n)	26	21	
<b>GENERO</b>			
Masculino (n)	36	31	0,611
Femenino (n)	26	27	
<b>URGENCIA</b>			
Urgente (n)	18	12	0,292
Electiva (n)	44	46	
<b>ASA</b>			
1 (n)	55	48	0,491
2(n)	6	7	
3 (n)	1	3	
<b>ESPECIALIDAD</b>			
Clínica de Heridas (n)	2	0	0,339
Cirugía Pediátrica (n)	39	43	
Cirugía Plástica (n)	2	2	
Cirugía Maxilofacial (n)	0	1	
Neumología (n)	0	1	
Ortopedia (n)	16	7	
Otorrinolaringología (n)	1	2	
Urología (n)	2	2	

Se revisaron las técnicas anestésicas utilizadas dentro del procedimiento: general inhalatoria, general balanceada, regional, TIVA, siendo la anestesia general balanceada la más frecuentemente administrada. El 60% de los pacientes del estudio, recibieron una técnica regional combinada con otro tipo de anestesia. Dentro de las técnicas regionales utilizadas, los bloqueos fueron los mayormente empleados de acuerdo con el tipo de cirugía y región anatómica involucrada en el procedimiento. (Tabla 2).

Tabla 26. Técnicas anestésicas utilizadas.

<b>TECNICA ANESTESICA</b>	<b>KETAMINA</b>	<b>SSN</b>	<b>Chi cuadrado</b>	<b>P</b>
General Inhalatoria	15	11	0,483	0,487
General Balanceada	28	22	0,645	0,422
Regional	36	36	0,2	0,655
TIVA	19	25	2,003	0,157
<b>TECNICA REGIONAL</b>				
Bloqueo de Nervio				
Periférico	32	32	0,153	0,696
Peridural Caudal	6	3	0,877	0,349
Peridural lumbar	1	1	0,002	0,962
Raquídea	0	2	2,174	0,14

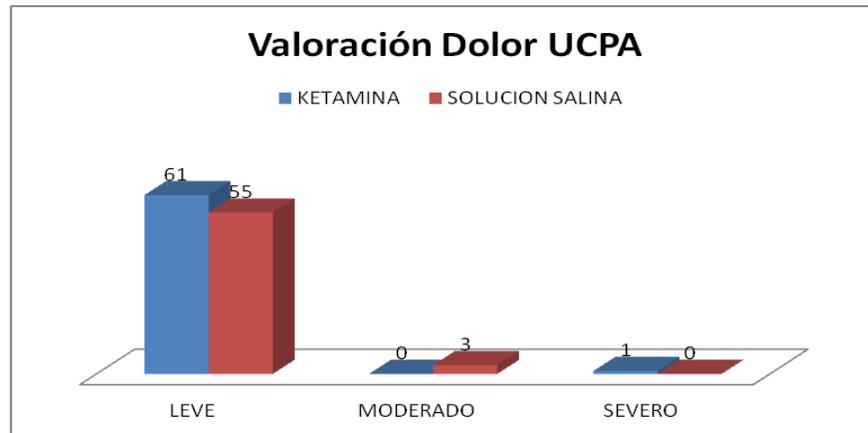
La hipertensión intraoperatoria fue reportada en dos pacientes de cada grupo, sin reporte de otro tipo de complicaciones intraoperatorias.

Las escalas de valoración del dolor fueron aplicadas a los pacientes según el rango de edad, escala de caras para menores de 8 años y la escala visual análoga para niños mayores. Se establecieron rangos de dolor leve, moderado y severo. No hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre las escalas de dolor en los diferentes momentos de seguimiento (al ingreso a la UCPA, a las 6 horas y a las 24 horas), ni en el consumo de opioides y rescates de medicamentos analgésicos entre los dos grupos del estudio. Parece haber una tendencia a requerir más rescates en el grupo de solución salina, sin embargo esto no fue significativo.

En la valoración del dolor realizada en el momento de ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), se presentó un paciente con dolor severo dentro

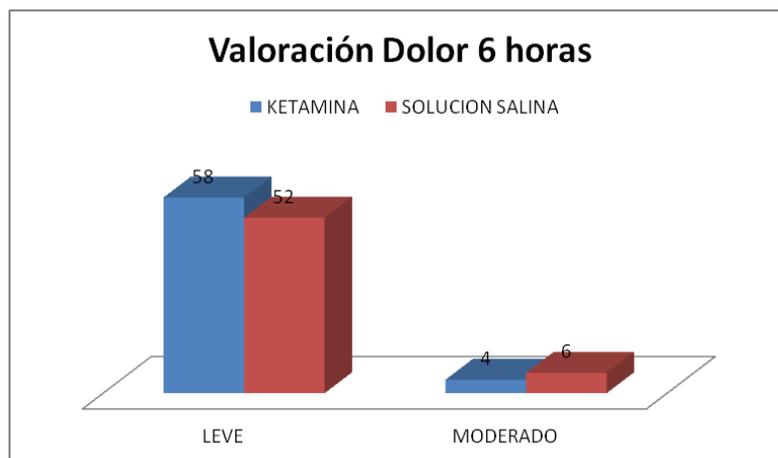
del grupo de Ketamina, el cual requirió el rescate de morfina a los 15 minutos de haber ingresado a la UCPA. (Grafica 1)

Grafica 1. Valoración del dolor en la Unidad de Cuidados Postanestésicos.



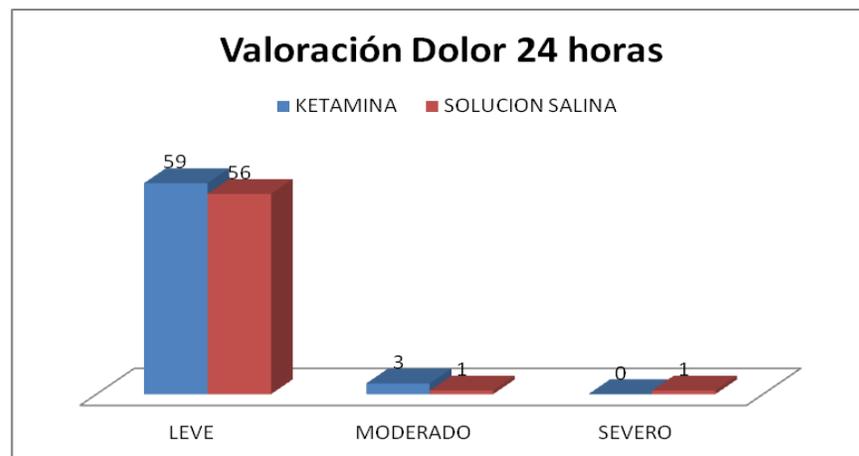
A las 6 horas de su ingreso a la UCPA, la mayoría de los pacientes refirió presentar dolor leve, ninguno presento dolor severo. Con una tendencia no significativa desde el punto de vista estadístico, a presentar más dolor moderado en el grupo de pacientes de solución salina. (Grafica 2)

Grafica 2. Valoración del dolor a las 6 horas.



La valoración de dolor a las 24 horas, la mayoría de los pacientes presentan dolor leve. Sin embargo un paciente de los del grupo de solución salina presenta un dolor valorado como severo. La categoría de dolor leve siempre predominó por encima del 50% en los dos grupos de pacientes y en las diferentes medidas en el tiempo. (Gráfica 3).

Grafica 3. Valoración del dolor a las 24 horas.

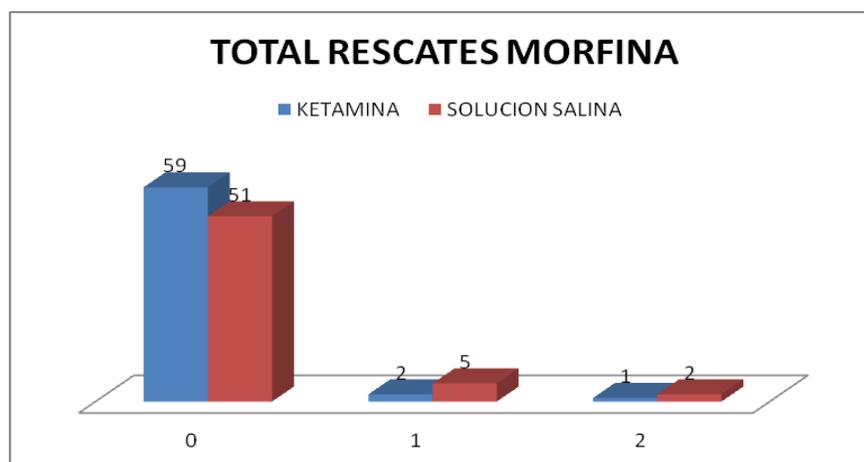


Todos los pacientes, ambulatorios y hospitalizados, recibieron rescate con Morfina Intravenosa, en caso de presentar dolor severo, al ingreso a la UCPA y a las 6 horas. A las 24 horas los pacientes ambulatorios fueron rescatados con Tramadol y los hospitalizados con morfina intravenosa. En la UCPA, 3 pacientes requirieron una dosis de rescate de morfina para control del dolor, uno de ellos del grupo de ketamina y dos del grupo de solución salina. En el grupo de solución salina un paciente requirió 2 dosis de rescate con morfina. A las 6 horas 7 pacientes recibieron una dosis de rescate, 3 para el grupo de ketamina y 4 para el grupo de solución salina. A las 24 horas dos pacientes del grupo de solución salina requirieron un rescate con morfina y ninguno para el grupo de ketamina. (Tabla 3, Gráfica 4)

Tabla 27. Número de rescates de morfina.

No. RESCATES	KETAMINA	SSN	Chi cuadrado	p
UCPA				
1	1	2	1,512	0,47
2	0	1		
A las 6 horas				
1	3	4	0,231	0,631
A las 24 horas				
1	0	2	2,174	0,14

Grafica 4. Consolidado número de rescates durante 24 horas.



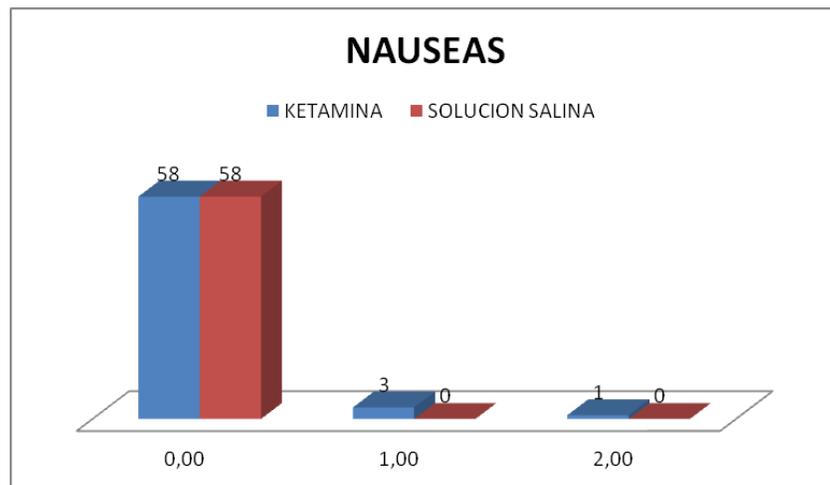
Dentro de los pacientes ambulatorios, dos pacientes correspondientes al grupo de solución salina requirieron una dosis de rescate con Tramadol vía oral; ninguno de los pacientes ambulatorios del grupo de ketamina, requirió rescates con Tramadol en casa.

En total dos pacientes del estudio refirieron dolor severo en alguna de sus evaluaciones, uno perteneciente al grupo de ketamina y otro al de solución salina. El primero de ellos, fue un paciente de 96 meses (8 años), ambulatorio y electivo, llevado a una adenoidectomía, recibió anestesia total intravenosa con Propofol y Remifentanil y una dosis intraoperatoria de 2mg de morfina (0.05mg/kg), a su ingreso a la UCPA presento dolor severo, por lo cual recibió una dosis de rescate de 2 mg de morfina con adecuado control del dolor. A las 6 horas refirió dolor

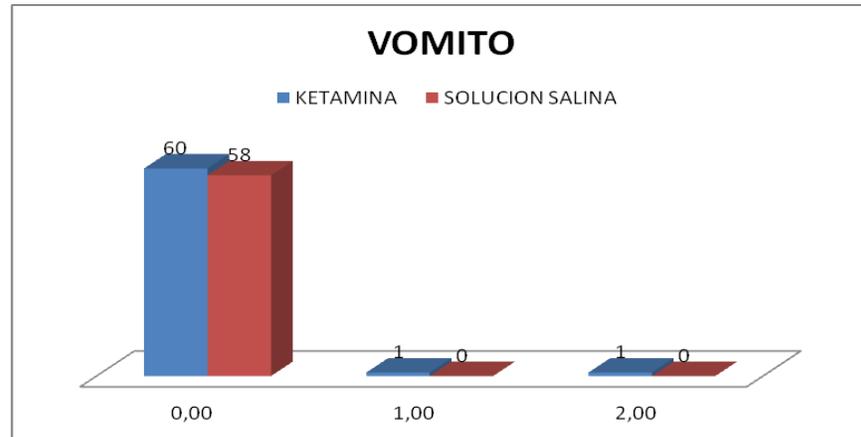
moderado y requirió nuevamente un rescate de 2 mg de morfina; dicho paciente recibió en total 4 mg de morfina (2 rescates de 0,05mg/kg). El segundo paciente con dolor severo, correspondiente al grupo de solución salina, fue un paciente de 132 meses (11 años), ambulatorio y electivo, a quien se le realizó una herniorrafia umbilical bajo anestesia total intravenosa con Propofol y remifentanil mas un bloqueo umbilical. Recibió en el intraoperatorio 1,8 mg de morfina (0,05mg/kg). A su ingreso a UCPA refirió dolor leve, al igual q a las 6 horas, sin embargo a las 24 horas presento dolor severo, para el cual recibió en casa un rescate de Tramadol vía oral de 25 mg (0,6mg/kg), con buen control del dolor posteriormente.

Al evaluar los efectos adversos presentados durante los diferentes momentos del seguimiento, ningún paciente del estudio presento disforia, alucinaciones, depresión respiratoria o sedación. Los episodios de nauseas y vomito fueron más frecuentes entre los pacientes del grupo de ketamina, sin que esta diferencia fuera significativa desde el punto de vista estadístico. (Gráfica 5 y 6).

Gráfica 5. Número de episodios de Nauseas.

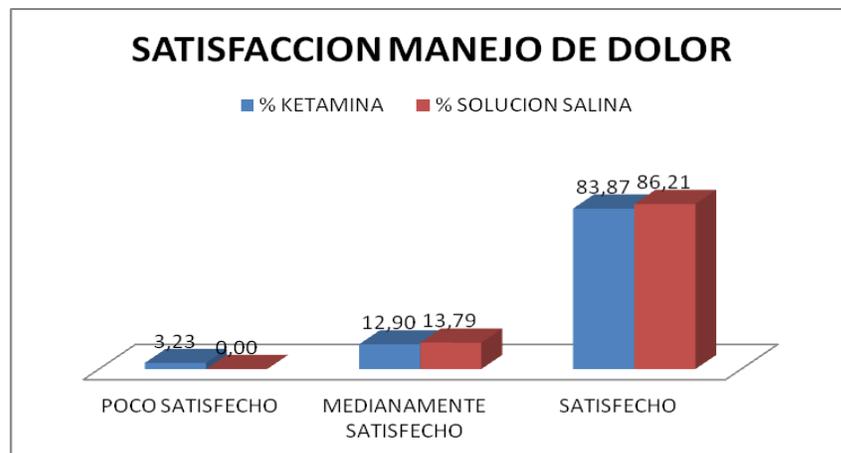


Gráfica 6. Número de episodios de vómito.



No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la satisfacción, referida por el paciente o cuidador, en cuanto al control del dolor. La mayoría de los pacientes o sus cuidadores se mostraron satisfechos con el manejo analgésico recibido en el postoperatorio, lo cual correspondió al 83,87% para el grupo de ketamina y 86,21% para el grupo de solución salina. Ningún paciente del grupo de solución salina se mostro poco satisfecho, mientras que un 3% de los pacientes del grupo de ketamina reporto poca satisfacción; lo cual no se logro relacionar ni con el control del dolor ni con la presentación de eventos adversos como nauseas ni vómito. Los pacientes medianamente satisfechos correspondieron al 12,9% y 13,79% para el grupo de ketamina y solución salina respectivamente. (Grafica 7).

Gráfica 7. Satisfacción en el manejo del dolor.



## 17. DISCUSION

Los efectos analgésicos de la ketamina, son explicados por su antagonismo no competitivo sobre el receptor NMDA, el cual juega un papel significativo en la patogénesis de la percepción del dolor, y la activación del mismo, parece estar relacionada con la tolerancia e hiperalgesia inducida por los opioides<sup>97</sup>. La analgesia preventiva con ketamina parece mejorar la analgesia temprana y prevenir el desarrollo de hiperalgesia inducida por opioides<sup>98,99</sup>. Aunque los efectos de la Ketamina han sido ampliamente debatidos en adultos, en la población pediátrica son controversiales<sup>100-103</sup>.

Nuestros hallazgos son consistentes con estos estudios realizados en niños. Existe evidencia a favor y en contra de la efectividad analgésica de la ketamina en niños. Los resultados nuestro estudio, muestran que las diferencias existentes entre los dos grupos, ketamina aplicada a dosis de 0,5mg/kg en el momento de la inducción y solución salina, con respecto a la efectividad analgésica, determinada por la evaluación del dolor en diferentes momentos del postoperatorio, y el consumo de opioides, medido por el número de rescates requerido para el control del dolor, pueden explicarse por la influencia del azar y no por asociación causal con las intervenciones comparadas. Lo anterior nos permite descartar la hipótesis alterna y con esto, descartar la suposición de que la ketamina es más efectiva que la estrategia analgesia convencional sin la misma.

Bajas dosis de Ketamina son definidas como una dosis bolo menor de 1mg/kg intravenoso<sup>104</sup>. La dosis óptima de ketamina aun no es clara. De acuerdo con estudios en adultos<sup>105</sup>, una dosis intravenosa perioperatoria única de 50-500 mcg/Kg permite la reducción en los scores de dolor y en el consumo de morfina. En este estudio se utilizo una dosis de 0,5 mg/kg, que tiene concordancia con los reportes clínicos en niños, y se considera como una dosis analgésica. El tipo de ketamina utilizada durante este estudio corresponde a la mezcla racémica, puesto que en el país no se dispone del enantiómero S-Ketamina, medicamento que ha demostrado mayor afinidad por el receptor NMDA con 3-4 veces más potencia para el control del dolor<sup>106</sup>.

Muchas razones permiten explicar la ausencia de beneficio en analgesia de la ketamina en el presente estudio. Primero, la muestra recolectada no ha sido suficiente de acuerdo al cálculo estimado inicialmente. Segundo, el tratamiento multimodal del dolor realizado en ambos grupos, incluido el grupo control. En este sentido, cabe mencionar que el 60% de los pacientes del estudio, recibió una técnica regional, lo cual podría haber influido. Aunque no se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a esta variable, cabe mencionar

que las técnicas regionales- neuroaxiales, podrían ejercer un efecto de modulación sobre los receptores NMDA medulares. Se conoce que la incisión quirúrgica y el daño tisular sostenido que se produce durante la cirugía, alteran el procesamiento de las noxas aferentes y activan la hipersensibilidad en parte a través de la activación del receptor NMDA. En adición, efectos de la ketamina en la analgesia preventiva se asumen por la prevención de la sensibilización a nivel central de este tipo de receptores. Las técnicas regionales, fundamentalmente las neuroaxiales, podrían jugar un papel anti-NMDA y limitar el beneficio adicional que pudiera ejercer un agente como la ketamina. Sin embargo, hay estudios publicados en adultos, en los cuales se evidencia una mejor analgesia cuando la ketamina fue asociada a una analgesia epidural.<sup>107,108.</sup>

Dahmani y cols<sup>109</sup>, publicaron recientemente un metanálisis en el que investigaron las propiedades analgésicas de la ketamina en el perioperatorio en pacientes pediátricos, encontrando que la administración de ketamina es segura y se asocia con disminución la intensidad del dolor en la UCPA, disminuyendo tempranamente la intensidad del dolor (6-24h), mas no encontraron que su uso disminuyera el consumo de opioides. En contraste con lo encontrado en este metanálisis, el presente estudio no logró demostrar la efectividad analgésica de la ketamina en la disminución del dolor en las primeras horas del postoperatorio, en efecto, el único paciente que presento dolor severo a su ingreso en UCPA había recibido este medicamento. En cuanto a los rescates y consumo de opioides en el postoperatorio, nuestro estudio tampoco encontró diferencias significativas entre los dos grupos.

En concordancia con lo anterior, Bazin y cols<sup>110</sup>, condujeron un estudio de 37 pacientes pediátricos entre los 6-60 meses, ASA1-2, llevados a cirugía programada, aleatorizados a recibir infusión continua de solución salina o Ketamina a 1,4mcg/kg/min durante 24 horas, con el objetivo primario de evaluar cambios en la escala de dolor en el postoperatorio. Si bien, en nuestro estudio se administro una dosis única de ketamina, la cual ha demostrado ser efectiva<sup>105</sup>, los hallazgos son similares a los obtenidos en dicho estudio, en el cual no se logro demostrar una mejor analgesia en los pacientes cuando se les adicionó ketamina a un esquema de analgesia multimodal con Acetaminofén, AINES y opioides, tal como ocurrió en nuestro estudio en el cual se propuso un protocolo de analgesia multimodal.

Existen varios estudios publicados con respecto a la efectividad analgésica de la ketamina en la población pediátrica llevada a tonsilectomía<sup>102,103,111</sup>. Da Conceicao y cols<sup>102</sup>, encontraron que la administración de una pequeña y única dosis de ketamina administrada a la población pediátrica llevada a tonsilectomía, podría reducir la frecuencia y evitar el uso de rescates de analgesia en el periodo postoperatorio independientemente de si se usaba antes o después de la cirugía.

Estos resultados no están en concordancia con lo encontrado en el presente estudio, en donde la presentación de dolor severo se asocio a la realización de este tipo de procedimiento en un paciente que había recibido ketamina. Si bien se conoce que las tonsilectomías son procedimientos que se asocian con alta incidencia de dolor postoperatorio, en este caso, la ketamina no disminuyo el dolor, ni las dosis de rescates necesarias. Sin embargo, no es posible concluir si dicho medicamento es un analgésico efectivo o no; dado que dentro de la muestra del estudio, solamente se incluyeron tres pacientes llevados a esta tipo de cirugía, lo cual corresponde a un número muy pequeño para poder hacer comparaciones o inferencias al respecto. En este sentido, esta es una de los inconvenientes presentados en este estudio, dado que la muestra incluyo pacientes de todo tipo de cirugía y especialidad, a pesar de que las diferencias en este aspecto entre los dos grupos no son estadísticamente significativas, no es posible hacer una comparación específica en un área o procedimiento determinado.

En el presente estudio, no se controló el tipo de opioide administrado dentro del procedimiento. De esta manera, hubo pacientes que recibieron manejo anestésico con Fentanil y otros con remifentanil, lo cual pudo haber influenciado los resultados. Al respecto existe una publicación en la que el efecto de la ketamina sola o en adición con Fentanil, ofrece una analgesia superior en las valoraciones de dolor realizadas en la UCPA<sup>112</sup>. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio recibió remifentanil como opioide intraoperatorio, frecuentemente asociado con la administración de anestesia total intravenosa; en el grupo de ketamina fue más frecuente el uso de Fentanil y en el de solución salina el remifentanil. El remifentanil si bien es un medicamento químicamente relacionado con el Fentanil, es un medicamento con características farmacocinéticas únicas, con una vida media corta que ha sido asociado con la presentación de hiperalgesia secundaria, en comparación con el Fentanil, medicamento que tiene una vida media mayor y se asocia con efectos analgésicos más prolongados. Los dos pacientes que presentaron dolor severo en el presente estudio, recibieron remifentanil como opioide intraoperatorio, aunque recibieron analgesia transicional con morfina, lo cual puede ser un factor contribuyente y por ende una fuente de sesgos en el presente estudio, al no haber controlado dicha variable.

Altas dosis de ketamina (>1mg/kg) han sido relacionadas con efectos secundarios, especialmente alucinaciones, nistagmus, sedación y somnolencia en un 30% de los pacientes<sup>113</sup>. Los eventos psicomiméticos son raros en niños en comparación con los adultos, sin embargo han sido reportados por algunos autores<sup>100</sup>, sobre todo en niños mayores de 7 años. En nuestro estudio no se presentaron efectos psicomiméticos, esto probablemente relacionado con el uso de Midazolam como premedicación. Sin embargo, si se encontró una tendencia alta a presentar náuseas y vómito en el grupo de ketamina, lo cual está en concordancia con lo encontrado en el estudio de Bazin y cols<sup>110</sup>, sin embargo la asociación no fue estadísticamente

significativa y futuros estudios deberían realizarse para explorar este potencial evento secundario no reportado en adultos<sup>114</sup>.

La evaluación del dolor en los niños está asociada con muchas dificultades, el paciente pediátrico muchas veces no es capaz de comunicar la intensidad de su dolor. En este estudio se usaron escalas de dolor aplicadas a las diferentes edades, escala de caras para menores de 8 años y escala visual análoga para pacientes entre los 8-13 años, las cuales fueron explicadas claramente al paciente, padre o cuidador. Sin embargo la confusión del dolor con ansiedad, hambre, sueño, entre otros y viceversa, son condiciones que no pueden ser excluidas por completo en este estudio y se constituye en un sesgo difícil de controlar.

Se debe tener en cuenta que el dolor es una experiencia personal y subjetiva, y que está influenciado por factores emocionales propios de del ser que en este caso se encuentra maltratado por su enfermedad y vulnerable ante esta y ante el tratamiento. El azar juega un papel importante en la distribución de los grupos, este sesgo se podría disminuir aumentando el número de pacientes en futuros estudios para poder llegar a conclusiones validadas estadísticamente.

Por último, ante los hallazgos del presente estudio, en el cual se uso un protocolo de manejo analgésico aplicado a la población pediátrica llevada a cirugía en el Hospital Universitario de Neiva y se realizó seguimiento en cuanto al dolor en diferentes momentos del postoperatorio, cabe mencionar el estudio realizado por Rivera y cols<sup>2</sup>, en el cual se evaluó el manejo del dolor postoperatorio en la misma población encontrando que no existía un adecuado control y manejo del mismo, con una ocurrencia de dolor entre moderado y severo en el 23.7% los pacientes pediátricos evaluados en el momento de su admisión en la UCPA, 19% al momento de egreso de la UCPA y 11,2% a las 24 horas de postoperatorio. Si bien los resultados de nuestro estudio no muestran una diferencia significativa en el control del dolor ni en el consumo de opioides en el postoperatorio entre los dos grupos de comparación (ketamina vs solución salina), vale la pena mencionar que se encontró una disminución en la presentación de casos de dolor entre moderado y severo en el postoperatorio. Al ingreso a la UCPA se encontró dolor entre moderado y severo en el 2,5% y 0,83% de los pacientes respectivamente; a las 6 horas el 8,3% de los pacientes presenta dolor moderado, sin ningún caso de dolor severo y a las 24 horas el 3,3% de los pacientes presenta dolor moderado y el 0,83% de los pacientes reporta dolor severo. Lo anterior puede representar un impacto positivo de la aplicación de un protocolo de analgesia multimodal en la población pediátrica, en el cual se incluye la premedicación con analgesia preventiva, el uso de AINES, opioides y técnicas regionales, de acuerdo con su indicación en los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados en la población pediátrica.

## 18. CONCLUSIONES

En conclusión este estudio fallo en demostrar la efectividad analgésica de la ketamina a dosis de 0,5mg/kg administrada en la inducción, en comparación con el esquema analgésico tradicional en pacientes menores de 13 años de edad. Sin embargo, la analgesia multimodal utilizada en ambos grupos de pacientes, fundamentalmente las técnicas regionales, así como la muestra insuficiente pueden explicar la falta de efectividad de la ketamina en los resultados encontrados en el presente estudio. Cabe mencionar que los porcentajes de dolor entre moderado y severo en los diferentes momentos de la evaluación en el postoperatorio han disminuido con respecto a los porcentajes publicados en series anteriores para este grupo poblacional, esto probablemente gracias a la aplicación de un protocolo de analgesia multimodal.

Existe una tendencia no significativa desde el punto de vista estadístico en cuanto a la presentación de náuseas y vómitos en los pacientes pediátricos con el uso de ketamina, aunque no se presentaron otros efectos psicomiméticos ni complicaciones asociadas con el mismo.

Futuros estudios con muestras poblacionales más grandes, llevados a procedimientos dolorosos realizados sin analgesia locoregional y aplicados a un tipo de procedimiento en particular, son necesarios para lograr delinear el rol de la ketamina en la analgesia postoperatoria en los pacientes pediátricos, así como estudios encaminados a determinar la real incidencia de náuseas y vómito en asociación con su uso en esta población.

## 19. RECOMENDACIONES

La aplicación de un protocolo de analgesia multimodal, que involucre la aplicación de analgesia preventiva, combinación de analgésicos con diferentes mecanismos de acción (AINES y opioides) y, de acuerdo con el procedimiento quirúrgico, la utilización de técnicas de anestesia regional, impacta de manera positiva en las escalas de dolor valoradas en los diferentes momentos en el postoperatorio, y es una conducta recomendable en la práctica anestésica diaria.

Es recomendable, realizar un estudio que involucre una mayor muestra de pacientes, y aplicado a un tipo de procedimiento quirúrgico en particular, lo cual permita hacer mas específico y discriminado el estudio de la ketamina y su aplicación como analgésico coadyuvante.

La participación del grupo de anestesiología en la realización de estos estudios, y en las diferentes fases de su elaboración, así como la aplicación de protocolos es de fundamental importancia, para la dinámica de la recolección y análisis de resultados.

La evaluación del dolor en el postoperatorio es de vital importancia, no solo en la población pediátrica sino también en la población adulta. Esta valoración debe realizarse con las escalas aprobadas para dicho fin, y estas deben ser conocidas a profundidad por el personal de anestesia y de enfermería que participa en el cuidado del paciente en las diferentes fases de recuperación. Por lo cual es altamente recomendable la elaboración de protocolo de manejo y titulación del dolor en UCPA, liderado por el grupo de anestesiología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MALMIERCA F, y PELLEGRINI, B. Valoración del dolor en pediatría. Curso de formación continuada en Dolor en Pediatría. Segunda entrega, 2008. Pag 1-23.
2. RIVERA y cols. Assessment of acute postoperative pain in the pediatric population of a high complexity general hospital. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva – Colombia. *British Journal of Anaesthesia* 2012. 108 (S2): ii278–ii309). Paper No: 610.00
3. Dahmani S. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Pediatric Anesthesia* 21 (2011) 636–652
4. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321–9.
5. Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist*. 2001;7:246–57.
6. Lidow MS. Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain* 2002;99:377–83.
7. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, et al. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 2009;141:79–87
8. Karling M, Renstrom M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatr* 2002;91(6):660-6
9. Taylor EM, Boyer K, Campbell FA. Pain in hospitalized children: a prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag* 2008;13(1):25-32
10. Groenewald CB, Rabbitts JA. Prevalence of moderate-severe pain in hospitalized children. *Paediatric Anaesthesia*. 2012. Feb 15

11. Mak, Yuen, Irwin & Hui. Pharmacotherapy for acute pain in children: current practice and recent advances. Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12.
12. Marta Ferrandiz. Fisiopatología del dolor. Unidad del dolor Hospital de la Santa Creu. Barcelona. 2003
13. International Asociación for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy. Kyoto, November 29-30, 2007
14. Flores MA y cols. Neurofisiología del Dolor en el Feto y en el Recién Nacido. Foro de Investigación y Tratamiento del Dolor para la Comunidad Médica. 2001
15. Carboni A. Ingelmo P. Desarrollo neurobiológico del dolor fetal y neonatal. En Temas de Anestesia Pediátrica Paladino M, Tomiello F. Ingelmo P. Ed. Sigma Buenos Aires 1999. Volumen III cap. 42 pag 583 – 590
16. Tutaya A. Dolor en pediatría. Asociación de Médicos Residentes del Instituto de Salud del Niño. Paediatrica. Volumen 4, Nº 2, Oct. 2001 - Mar. 2002
17. Samuel Torregrosa. Mecanismos y vías del dolor. boletín esc. De medicina, p. Universidad católica de chile 1994; 23: 202-206
18. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. En JJ Bonica. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: 1990: 19-28.
19. Ferrante FM. Acute pain management. Anesth Analg 1993; 76: S102-S103
20. Paille C. Vías de conducción del estímulo doloroso. En C. Paille, H. Saavedra (Eds). El dolor, aspectos básicos y clínicos. Santiago: Mediterráneo, 1990: 31-47.
21. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. Acute pain management. New York: Churchill Livingstone.1986: 21-48.

22. Song S, Carr D Pain and memory. Cincial Updates IASP. Volume VII Issue 1.Spring 1999
23. Carpenter R. Does Outcome Change with Paint management. ASA Refresher Vol 23 Charper 3.pp 29- 41. 1995
24. MeakinJL, Surgeons, surgery and inmunomodulation.Arch Surg 126: 494-498,1991
25. Wall & Melzack. Tratado del dolor. 5ª Edición. 2007
26. Edward Rabah, Dolor agudo; Guas de dolor FEDELAT, capitulo 2, pag. 2- 6, 2000
27. Brislin, R. Rose, J. pediatric Acute Pain Management. Anesthesiology Clinics of North America. 23 (2005) 789-814.
28. Verghese, S. Hannallah, R. Postoperative Pain Management in Children. Anesthesiology Clinics of North America. 23 (2005) 163-184.
29. Joseph, M. Selected Topics in Perioperative multimodal pediatric pain management. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. (2007) 26, 141-148.
30. Suresh, S. Birmingham,P. Pediatric Pain Management. Anesthesiology Clinics of North America. 30 (2012) 101-117.
31. Kraemer, W. Rose, J. Pharmacologic Management of Acute Pediatric Pain. Anesthesiology Clinics of North America. 27 (2009) 241-268
32. Jablonka, D. Davis, P. Opioids in Pediatric Anesthesia. Anesthesiology Clinics of North America. 23 (2005) 621-634.
33. Zwass, M. Regional Anesthesia in Children. Anesthesiology Clinics of North America. 23 (2005) 815-835

34. Rakid, M. Golembiewski, J. Low-Dose Ketamine Infusion for Postoperative Pain Management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 24, No 4 (August), 2009: pp 254-257
35. Schmid, R. Sandler, A. Use and efficacy of low- dose ketamine in the management of acute postoperative pain.: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82 111-125
36. Costantini, R. Affaitati, G. Controlling pain in the post-operative setting. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2011;Vol. 49 116-127
37. Tveita T, Thoner J, Klepstad P, Dale O, Jystad A, Borchgrevink PC. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 920–5
38. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 7–11
39. Svetcic G, Gentilini A, Eichenbruger U, Luginbuhl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 1195–205
40. Carstensen, M. Moller, BM. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104: 401–6
41. Miller, DK, editor. *Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
42. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000;85:483e491.
43. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother* 2006;60:341- 348

44. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *J Psychopharmacol* 2007; 21:259–271
45. WuGJ, Chen TL, Ueng YF, *et al.* Ketamine inhibits tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene expressions in lipopolysaccharide-stimulated macrophages through suppression of toll-like receptor 4-mediated c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and activator protein-1 activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228:105–113
46. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:85–98.
47. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, *et al.* Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther* 2009; 123:143–150.
48. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:341–348.
49. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated elasticity in pain pathways. *J Psychopharmacol* 2007; 21:259–271.
50. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage dependent block for Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309:261e263
51. Elliott K, Minami N, Kolesnikov YA, Pasternak GW, Inturrisi CE. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to kappa opioids. *Pain* 1994;56:69e75
52. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182:313–333

53. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231e239
54. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215e220
55. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:357e366.
56. Fallon MT, Bray C, Boyd A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study, comparing oral racemic ketamine and S-ketamine in the treatment of cancer-related neuropathic pain. [abstract]. *Palliat Med* 2008;22:440.
57. Persson J, Hasselstrom J, Maurset A, et al. Pharmacokinetics and nonanalgesic effects of S- and R-ketamines in healthy volunteers with normal and reduced metabolic capacity. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57:869–875.
58. Restrepo JG, Garcia-Martin E, Martinez C, et al. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab* 2009; 10:236–246.
59. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:311–322
60. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009;141:210e214
61. Capel MM, Jenkins R, Jefferson M, et al. Use of ketamine for ischemic pain in end-stage renal failure. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:232–234.
62. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005; 101:524–534.
63. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:131– 142

64. Yaksh TL, Tozier N, Horais KA, *et al.* Toxicology profile of N-methyl-Daspartate agonists delivered by intrathecal infusion in the canine model. *Anesthesiology* 2008; 108:938–949
65. Green SM, Cote CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2009; 54:181–190.
66. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamina self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2009; 105:121–133
67. Narendran R, Frankle WG, Keefe R, *et al.* Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2352–2359.
68. El Shobary HM, Sonbul ZM, Schricker TP. Epidural ketamine for postoperative analgesia in the elderly. *Middle East J Anesthesiol* 2008; 19: 1369–1378
69. Mayell A, Natusch D. Anosmia: a potential complication of intranasal ketamine. *Anaesthesia* 2009; 64:457–458
70. Tsai T-H, Cha T-L, Lin C-M, *et al.* Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol* 2009; 16:826–829
71. Giannini AJ, Underwood NA, Condon M. (2000) Acute ketamine intoxication treated by haloperidol: a preliminary study. *Am J Ther* 2000;7:389e391
72. Herd D, Anderson BJ. Ketamine disposition in children presenting for procedural sedation and analgesia in a children's emergency department. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 622–629
73. Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRC. ketamine Vol. 41 No. 3 March 2011 *Therapeutic Reviews: Ketamine*

74. Persson J, Scheinin H, Hellstrom G, *et al.* Ketamine antagonises alfentanil-induced hypoventilation in healthy male volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:744–752.
75. Melendez E, Bachur R. Serious adverse events during procedural sedation with ketamine. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:325–328
76. Persson, J. Wherefore ketamine?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:455–460
77. Pruss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008; 82 (2–3):219–222.
78. Bell Rae F, Dahl Jørgen B, Moore RA, *et al.* Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.CD004603.pub2.
79. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99:482–495
80. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med* 2008; 36:S346–S357
81. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009;141:210e214
82. Roelofse J. The evolution of ketamine applications in children. *Pediatric Anesthesia* 2010 20: 240–245
83. Dallimore D, Anderson BJ, Short TG *et al.* Ketamine anesthesia in children – exploring infusion regimens. *Pediatr Anesth* 2008; 18: 708–714.
84. Herd D, Anderson BJ. Ketamine disposition in children presenting for procedural sedation and analgesia in a children's emergency department. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 622–629

85. Dahmani S. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Pediatric Anesthesia* 21 (2011) 636–652
86. Tucker A, Kim Y, Nadeson R *et al.* Investigation of potentiation of analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double blinded, randomized, placebo controlled, crossover study of experimental pain. *BMC Anesthesiol* 2005; 5: 2–1
87. Tsui BCH, Davies D, Desai S *et al.* Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 678–680.
88. Tsui BCH, Wagner A, Mahood J *et al.* Adjunct continuous ketamine infusion for postoperative pain relief following posterior spinal instrumentation for correction of scoliosis: a case report. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 383–386
89. White MC, Karsli C. Long-term use of an intravenous ketamine infusion in a child with significant burns. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 1102–1104.
90. Becke K, Albrecht S, Schmitz B *et al.* Intraoperative low-dose S ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 484–490
91. Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 333–336.
92. Umuroglu T, Eti Z, Ciftci H *et al.* Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 568–573.
93. Naguib M, Sharif AMY, Seraj M *et al.* Ketamine for caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 559–564.
94. Lee HM, Sandres GM. Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesthesia* 2000; 55: 806–810.

95. Cadavid A. Efecto de adicionar ketamina a la morfina en analgesia controlada por el paciente (pca) en un modelo de laparotomía. *Rev. Col. Anest.* 36: 19-24, 2008
96. Navarro R. Analgesia preventiva en mujeres programadas para esterilización definitiva con electrofulguración de trompas uterinas por laparoscopia. *Rev. Col. Anest.* 36: 25-32, 2008
97. Celerier E, Rivat C, Jun Y *et al.* Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology.* 2000; 92: 465–472.
98. Guignard B, Coste C, Costes H *et al.* Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95: 103–108.
99. Koppert W, Sittl R, Scheuber K *et al.* Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and post-infusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 152–159.
100. Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Paediatr Anaesth.*2003; 13:422–426.
101. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, *et al.* Intraoperative low-dose ketamine S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:484–490.
102. Da Conceicao MJ, Bruggemann DA, Carneiro Leao C, Conceicao D. Efficacy of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain on tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:962–967.
103. O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? *Pediatr Anaesth* 2003; 13:413–421.

104. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose Ketamine in the management of acute postoperative pain. A review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111–125.
105. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, *et al.* The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90:129–135.
106. White PF, Schuttler J, Shafer A *et al.* Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; 57: 197–203.
107. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, *et al.* Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(b) ketamine. *Anesth Analg* 2004; 98:1413–1418.
108. Karakamaz A, Kaya S, Karaman H, *et al.* Intraoperative intravenous ketamina in combination with epidural analgesia: postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:1092–1096.
109. Dahmani S *et al.* Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Pediatric Anesthesia*. 2011; 21:636–652
110. Bazin V. Effects of perioperative intravenous low dose of ketamine on postoperative analgesia in children. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27: 47–52.
111. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah A, *et al.* Ketamine reduces swallowingevoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.*2003; 47:604–609.
112. Elshammaa N *et al.* Ketamine as an adjunct to fentanyl improves postoperative analgesia and hastens discharge in children following tonsillectomy – a prospective, double-blinded, randomized study. *Pediatric Anesthesia*. 2011;21:1009–1014

# ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de información.



**COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA DE UN ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA**

Ensayo clínico controlado doble ciego.

Paciente numero: \_\_\_\_ Historia clínica: \_\_\_\_\_ Fecha: (d/m/a) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Grupo A \_\_\_ B \_\_\_  
Ambulatorio \_\_\_ Hospitalizado \_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

**DATOS DEMOGRÁFICOS**

Edad: \_\_\_\_ años Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_ Peso \_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_ m ASA: \_\_\_ Urgente \_\_\_ Electiva \_\_\_

**VARIABLES INTRAOPERATORIO:** Hora ingreso a cirugía \_\_\_\_\_h Hora de Egreso de cirugía \_\_\_h

Tipo de cirugía: \_\_\_\_\_ Especialidad \_\_\_\_\_

Técnica anestésica: General inhalatoria \_\_\_ General balanceada \_\_\_ Regional \_\_\_ TIVA \_\_\_

Hipnótico: \_\_\_\_\_ Opiode \_\_\_\_\_ Halogenado \_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Técnica Regional: Bloqueo \_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_ Caudal \_\_\_ Peridural \_\_\_ Raquídea \_\_\_

Otro \_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_

Hipertensión SI \_\_\_ NO \_\_\_

Complicaciones en el Intraoperatorio? SI \_\_\_ NO \_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_

Dosis morfina IOP \_\_\_\_ mg

**UCPA HORA DE INGRESO A UCPA:** \_\_\_\_\_ Hrs **HORA DE EGRESO UCPA** \_\_\_\_\_

**Recuerde:** Pacientes ambulatorios se evalúan al ingreso, a las 6 horas si aún permanecen en la UCPA y a las 24 horas vía telefónica. Pacientes hospitalizados se realizan todas las valoraciones.

Tiempo	Dolor		Dosis rescate		Efectos adversos		
Ingreso	0-3				Nausea		Depresión respiratoria
	4-6				Vomito		
	7-10				Disforia/alucinaciones		Sedación

Si ha requerido rescates:

Hora de adm de 1er rescate Morfina \_\_\_\_ Tiempo entre el final de la cirugía y el primer rescate \_\_\_\_ min

Dosis total de rescates de Morfina \_\_\_\_mg Número Total rescates de morfina recibidos \_\_\_\_



¡Corazón para servir!

**VALORACIÓN DURANTE PRIMERAS 24 HORAS**

Recuerde: Pacientes ambulatorios se evalúan al ingreso, a las 6 horas si aún permanecen en la UCPA y a las 24 horas vía telefónica. Pacientes hospitalizados se realizan todas las valoraciones.

Tiempo	Dolor		# Rescates/ dosis total	Efectos adversos			
6 horas	0-3		/	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6		/	Vomito			
	7-10		/	Arcadas		Prurito	
24 horas	0-3		/	Nausea		Depresión respiratoria	
	4-6		/	Vomito			
	7-10		/	Arcadas		Prurito	

Dosis total de rescates de Morfina a las 24 horas \_\_\_\_mg Número de rescates de morfina \_\_\_\_\_

Dosis rescate de Tramadol ambulatorios \_\_\_\_ gotas. # rescates de tramadol \_\_\_\_\_

**SATISFACCIÓN DEL PACIENTE/ CUIDADOR DEL PACIENTE**

Satisfecho: \_\_\_\_

Medianamente satisfecho: \_\_\_\_

Poco satisfecho: \_\_\_\_

Insatisfecho: \_\_\_\_

**OBSERVACIONES:**

---



---



---

Anestesiólogo \_\_\_\_\_

Residente \_\_\_\_\_

Estudiante \_\_\_\_\_

## Anexo B. Consentimiento informado.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA.

#### COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA POSTOPERATORIA DE UN ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.

*INVESTIGADOR PRINCIPAL:* Dr. Daniel Rivera Tocancipá. Dra. Piedad Susunaga  
*SEDE DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO:* Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

**NOMBRE DEL PACIENTE:** \_\_\_\_\_

A usted se le esta invitando a participar en el estudio de investigación medica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

#### 1. Objetivos del estudio:

Establecer la efectividad de la Ketamina como adyuvante en el manejo del dolor agudo Postoperatorio en la población pediátrica versus un manejo analgésico tradicional.

#### 2. Justificación del estudio:

El presente estudio surge de una realidad clara evidenciada por el inadecuado manejo del dolor postoperatorio en la población pediátrica en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, y de una necesidad manifiesta con respecto a la implementación de estrategias de adecuado control y manejo del dolor en dicha población, dentro de las cuales la Ketamina es una opción costo efectiva y con suficiente evidencia científica disponible, utilizada a nivel mundial con excelentes resultados como coadyuvante en el manejo del dolor, aun no explotada por el grupo de anestesia en cuanto a sus aplicaciones como analgésico y el cual podría ser una alternativa eficaz y segura en el manejo del dolor agudo postoperatorio en niños.

#### 3. Beneficios del estudio

El estudio está planteado como una estrategia adyuvante en el control del dolor postoperatorio en la población pediátrica. En este orden de ideas el paciente se beneficiara de un seguimiento y control estricto del dolor, mediante la evaluación y tratamiento del mismo.

#### 4. Procedimientos del estudio

Los procedimientos son los mismos a los que se sometería el paciente de manera convencional. Se seguirá un proceso de premedicación para que el niño ingrese a salas de cirugía de una manera controlada y tranquila, una vez en salas de cirugía se iniciará el procedimiento anestésico habitual. El grupo de pacientes que participa en el estudio recibirá el medicamento indicado de acuerdo a su peso. El recuperación y durante las primeras 24 horas de postoperatorio se hará un seguimiento y tratamiento estricto del dolor. Por último se establecerá por parte del paciente y de su cuidador la satisfacción en cuanto al control del dolor.

#### 5. Riesgos asociados al estudio

Este es un estudio que implica un riesgo menor del mínimo, debido a que va a ser una intervención aplicada a humanos, pero con medicamentos ampliamente utilizados en la práctica de la anestesia, de tal manera que no habrá ningún riesgo adicional para el paciente diferente a los usuales para sus procedimientos anestésicos quirúrgicos. La ketamina es un medicamento ampliamente conocido y manejado en anestesia desde hace más de 40 años. Su uso en dosis analgésicas, como las que se proponen en este estudio, se asocia con la disminución en sus efectos secundarios, aunque estos se pueden presentar al igual que con el uso de cualquier medicamento dentro del tratamiento del paciente. Los efectos secundarios descritos son los siguientes: Náuseas, Sedación, hipertensión y taquicardia, Depresión respiratoria, Hipersalivación total.

#### 6. Aclaraciones:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Dra. Piedad Susunaga al teléfono 3002931593

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_ c.c N° \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevisto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PADRE O TUTOR LEGAL  
C.C N°

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL TESTIGO.  
C.C N°

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su responsable)

He explicado al Sr.(a) \_\_\_\_\_ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## Anexo C. Formato de asentimiento informado.



### ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA EN NIÑOS MAYORES DE 7 AÑOS

#### COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA POSTOPERATORIA DE UN ESQUEMA CON KETAMINA VERSUS ESQUEMA ANALGESICO TRADICIONAL EN LA POBLACION PEDIATRICA MENOR DE 13 AÑOS LLEVADA A CIRUGIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Daniel Rivera Tocancipá. Dra. Piedad Susunaga  
SEDE DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

A usted se le esta invitando a participar en el estudio de investigación medica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

#### 1. Objetivos del estudio:

Establecer la efectividad de la Ketamina como adyuvante en el manejo del dolor agudo Postoperatorio en la población pediátrica versus un manejo analgésico tradicional.

#### 2. Justificación del estudio:

El presente estudio surge de una realidad clara evidenciada por el inadecuado manejo del dolor postoperatorio en la población pediátrica en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva<sup>2</sup>, y de una necesidad manifiesta con respecto a la implementación de estrategias de adecuado control y manejo del dolor en dicha población, dentro de las cuales la Ketamina es una opción costo efectiva y con suficiente evidencia científica disponible, utilizada a nivel mundial con excelentes resultados como coadyuvante en el manejo del dolor, aun no explotada por el grupo de anestesia en cuanto a sus aplicaciones como analgésico y el cual podría ser una alternativa eficaz y segura en el manejo del dolor agudo postoperatorio en niños.

#### 3. Beneficios del estudio

El estudio está planteado como una estrategia adyuvante en el control del dolor postoperatorio en la población pediátrica. En este orden de ideas el paciente se beneficiara de un seguimiento y control estricto del dolor, mediante la evaluación y tratamiento del mismo.

#### 4. Procedimientos del estudio

Los procedimientos son los mismos a los que se sometería el paciente de manera convencional. Se seguirá un proceso de premedicación para que el niño ingrese a salas de cirugía de una manera controlada y tranquila, una vez en salas de cirugía se iniciará el procedimiento anestésico habitual. El grupo de pacientes que participa en el estudio recibirá el medicamento indicado de acuerdo a su peso. El recuperación y durante las primeras 24 horas de postoperatorio se hará un seguimiento y tratamiento estricto del dolor. Por último se establecerá por parte del paciente y de su cuidador la satisfacción en cuanto al control del dolor.

#### 5. Riesgos asociados al estudio

Este es un estudio que implica un riesgo menor del mínimo, debido a que va a ser una intervención aplicada a humanos, pero con medicamentos ampliamente utilizados en la práctica de la anestesia, de tal manera que no habrá ningún riesgo adicional para el paciente diferente a los usuales para sus procedimientos anestésicos quirúrgicos. La ketamina es un medicamento ampliamente conocido y manejado en anestesia desde hace más de 40 años. Su uso en dosis analgésicas, como las que se proponen en este estudio, se asocia con la disminución en sus efectos secundarios, aunque estos se pueden presentar al igual que con el uso de cualquier medicamento dentro del tratamiento del paciente. Los efectos secundarios descritos son los siguientes: Náuseas, Sedación, hipertensión y taquicardia, Depresión respiratoria, Hipersalivación.

#### 6. Aclaraciones:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.  
No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.  
Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.  
No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.  
No recibirá pago por su participación.  
En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.  
La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Dra. Piedad Susunaga al teléfono 3002931593

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.



¡Corazón para servir!

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_ c.c N° \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevistó. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PARTICIPANTE  
C.C N°

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL TESTIGO.  
C.C N°

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su responsable)  
He explicado al Sr.(a) \_\_\_\_\_ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

Anexo D. Protocolo de reporte de eventos adversos del estudio comparación de la efectividad analgésica postoperatoria de un esquema con ketamina versus esquema analgésico tradicional en la población pediátrica menor de 13 años llevada a cirugía en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Las posibilidades de tener eventos adversos debido a la aplicación de este estudio, son mínimas ya que la totalidad de los procedimientos, fármacos y dosis son los rutinariamente utilizados en los diferentes protocolos de manejo anestésico alrededor del mundo. De tal manera que de presentarse algún efecto adverso, este será manejado por cada anesthesiologo asignado, de acuerdo a los estándares que la práctica de la anestesia aplica.

De presentarse estos eventos, deberá consignarse en un libro de reporte de eventos adversos que estará a disposición del servicio como parte de este estudio. En este libro se consignara el número de historia clínica, fecha, descripción del evento adverso, su gravedad, su manejo y su evolución con seguimiento diario hasta que se considere que el evento adverso y sus consecuencias han sido resueltas.

Estos eventos adversos se reportaran dentro de las primeras 24 horas al Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, quienes evaluaran la gravedad del evento y podrán solicitar cualquier información adicional al mismo y dictar las recomendaciones que consideren pertinentes o incluso ordenar la suspensión inmediata del estudio según el caso.

Anexo E. Tablas de volúmenes a administrar dosis bolo.

Tabla volumen bolo por peso GRUPO A Y B.

<b>PESO (kg) = VOLUMEN (cc)</b>	<b>PESO (kg) = VOLUMEN (cc)</b>
3 kg=1.5 cc	25 kg= 12 cc
4 kg= 2cc	26 kg= 13cc
5 kg= 2.5	27 kg= 13.5 cc
6 kg= 3cc	28 kg= 14 cc
7 kg= 3.5 cc	29 kg= 14.5 cc
8 kg= 4cc	30 kg= 15 cc
9 kg= 4.5 cc	31 kg= 15.5 cc
10 kg= 5 cc	32 kg= 16 cc
11 kg= 5.5 cc	33 kg= 16.5 cc
12 kg= 6 cc	34 kg= 17 cc
13 kg= 6.5 cc	35 kg= 17.5 cc
14 kg= 7 cc	36 kg= 18 cc
15 kg= 7.5 cc	37 kg= 18.5 cc
16 kg= 8 cc	38 kg= 19 cc
17 kg= 8.5 cc	39 kg= 19.5 cc
18 kg= 9 cc	40 kg= 20cc
19 kg= 9.5cc	41 kg= 20 cc
20 kg= 10cc	42 kg= 20,5 cc
21 kg= 10.5cc	43 kg= 10,75 cc
22 kg= 11 cc	44 kg= 11 cc
23 kg= 11.5 cc	45 kg= 11,25 cc
24 kg= 12 cc	