



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**

**ESCUELA DE POSGRADO**



---

**“EFICACIA ANALGÉSICA DE KETAMINA  
ENDOVENOSA PREVIA A LA ANESTESIA GENERAL  
EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTORA  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

**AUTORA:**

Mg. Marelsy Herminia Chiguala Mixán

**ASESOR:**

Dr. Néstor Manuel Rodríguez Alayo

**LAMBAYEQUE - PERÚ**

**2019**

**“EFICACIA ANALGÉSICA DE KETAMINA ENDOVENOSA PREVIA A LA ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS”**

---

**MG. MARELSY HERMINIA CHIGUALA MIXÁN**  
AUTORA

---

**DR. NÉSTOR MANUEL RODRÍGUEZ ALAYO**  
ASESOR

Presentada a la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional “Pedro Ruiz Gallo” para optar el Grado de Doctora en Ciencias de la Salud.

APROBADO POR:

---

**DRA. BLANCA SANTOS FALLA ALDANA**  
PRESIDENTA DE JURADO DE TESIS

---

**DR. VÍCTOR ALBERTO SOTO CÁCERES**  
SECRETARIO DE JURADO DE TESIS

---

**DR. GUILLERMO ENRIQUE CABREJOS SAMPÉN**  
VOCAL DE JURADO DE TESIS

Lambayeque, mayo 2019.

## DEDICATORIAS

*A mi Creador por darme la vida, gracias  
Padre por tu perfecto amor, misericordia y  
bondad.*

*A papá Mel y mami Yoli, porque son  
mi soporte y pilar fundamental, su amor  
y apoyo incondicional permanecen  
perfectamente estable a través del tiempo.*

*A mis hermanitos Edward Frank y  
Franz Willman, por su gran ejemplo de  
superación, por ser mi fuente inagotable  
de amor y optimismo que necesito.*

*A mis sobrinitos Marian, Josué  
Mathías y Daniel Andrés, por ser en  
mi vida, la personificación del amor, la  
energía y la ternura.*

*A Biguito, por tu inmodificable cariño y  
compañía, tu naturaleza y todo tu ser son  
admirables, eres mi modelo en la forma en  
que percibes la vida, te adoro por siempre  
hijito.*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a todas aquellas personas que compartieron sus conocimientos para hacer posible el inicio y la culminación de esta tesis, mi agradecimiento especial y sincero al *Licenciado en Física Juan Antonio Colchado Aguilar* por su asesoría siempre dispuesta, sus ideas, propuestas, recomendaciones, etc. fueron determinantes para perfilar y cristalizar tan importante investigación.

# ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
RESUMEN	06
ABSTRACT	07
INTRODUCCIÓN	08
CAP. I ANÁLISIS DEL OBJETO DE ESTUDIO	15
CAP. II MARCO TEÓRICO	20
CAP. III	31
3.1 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	31
3.2. PRESENTACIÓN DEL MODELO TEÓRICO	51
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	64

## RESUMEN

Esta investigación explora el papel de la Ketamina para el manejo del dolor postoperatorio.

El estudio tuvo como objetivos determinar la eficacia analgésica de una dosis subanestésica de Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, así como medir las puntuaciones del dolor mediante la EVA y particularmente se valoró el grado de satisfacción, efectos adversos a corto y largo plazo, y la variación de los signos vitales de la paciente.

Se incluyó a la investigación un total de sesenta pacientes entre ASA I y II, las que fueron asignadas a ambos grupos en forma prospectiva, aleatoria y a simple ciego. Quince minutos previos a la inducción anestésica general estandarizada, se le administró 0,15mg/Kg de ketamina al grupo experimental y 5mL de solución salina al 0,9% al grupo control. Después de la cirugía, las pacientes fueron evaluadas mediante EVA en intervalos de tiempos hasta completar las 24 horas.

Se encontró que una dosis de 0,15 mg/Kg de Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general es eficaz para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, con bajas puntuaciones de EVA, grado de satisfacción Bueno, sin efectos adversos y sin variaciones significativas en los signos vitales, pudiendo establecer la probabilidad de éxito en la aplicación de un Modelo Logístico de Regresión de Respuesta Binaria.

**Palabras claves:** Eficacia, Analgesia, Ketamina, Histerectomía, Escala Visual Análoga, Satisfacción del Paciente, Efectos Adversos.

## **ABSTRACT**

This research explores the role of ketamine in the management of postoperative pain.

The objective of the study was to determine the analgesic efficacy of a subanesthetic dose of intravenous Ketamine before the general anesthetic induction for the management of postoperative pain in patients electively submitted to abdominal hysterectomy, as well as to measure pain scores using the EVA and In particular, the degree of satisfaction, adverse effects in the short and long term, and the variation of the vital signs of the patient were assessed.

A total of sixty patients were included in the investigation between ASA I and II, which were assigned to both groups in a prospective, randomized and single-blind manner. Fifteen minutes prior to standardized general anesthetic induction, 0.15mg / Kg of ketamine was administered to the experimental group and 5mL of 0.9% saline solution to the control group. After surgery, patients were evaluated by VAS at time intervals until they completed 24 hours.

It was found that a dose of 0.15 mg/Kg of intravenous Ketamine before the general anesthetic induction is effective for the management of postoperative pain of patients electively submitted to abdominal hysterectomy, with low EVA scores, degree of satisfaction Well, no adverse effects and no significant changes in vital signs, being able to establish the probability of success in the application of a Logistic Model of Binary Response Regression.

**Keywords:** Efficacy, Analgesia, Ketamine, Hysterectomy, Visual Analog Scale, Patient Satisfaction, Adverse Reactions.

## INTRODUCCIÓN

Como parte de la investigación respecto a esquemas más eficaces de manejo del dolor postoperatorio inmediato, tenemos los siguientes antecedentes:

**Cabrera M. et. al. "Ketamina Endovenosa Preoperatoria mejora la Analgesia Postoperatoria de Colectomías Laparoscópicas":** Concluyeron que el uso de dosis bajas de ketamina endovenosa en el preoperatorio de colectomías laparoscópicas es altamente recomendable logrando una disminución significativa del dolor postoperatorio. Las puntuaciones de la escala visual análoga fueron significativamente menores. La cantidad consumida de analgésico de rescate tipo morfina fue significativamente menor en el grupo que recibió ketamina<sup>1</sup>.

**Thomas, M. et. al. "Papel de la ketamina en pre-inducción en el Tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes que se someten a cirugía electiva ginecológica en el Hospital Universitario de las Indias Occidentales":** Determinaron que una sola dosis preoperatoria de clorhidrato de ketamina reduce los requisitos de narcóticos analgésicos y/o en las puntuaciones de dolor informados por los pacientes en las primeras 24 horas del postoperatorio. Casos y controles, 84 pacientes de 18-65 años, ASA I y II sometidos a cirugía ginecológica electiva en el hospital de la Universidad de las Indias Occidentales. Grupo A de ketamina, en donde los pacientes recibieron por vía intravenosa de ketamina 0,15mg/kg pre-inducción de la anestesia; y grupo B de placebo, los pacientes recibieron solución salina normal. La técnica anestésica fue estandarizada. Después de la operación, los pacientes fueron entrevistados en intervalos de 15 minutos durante la primera hora, y luego a los 2, 4, 6, y 24 horas para determinar

sus puntuaciones de dolor y efectos secundarios. El tiempo y la dosis de analgésicos opioides también se registraron. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas y vómitos (32,5%), mareos (42,2%), somnolencia y sedación (45,8%), sin diferencia significativa entre los grupos. Ambos grupos tuvieron una estancia media hospitalaria de tres días después de la operación, sin embargo, los pacientes en el grupo de ketamina reportó mayores puntuaciones de satisfacción que los del grupo placebo ( $p= 0,039$ ). Los pacientes que recibieron ketamina reportaron mayores niveles de satisfacción con su tratamiento del dolor<sup>2</sup>.

**Yang L. et. al. “Efectos de la analgesia preventiva de ketamina en pacientes sometidos a cirugía. Metaanálisis”:** Evaluaron los efectos de la analgesia preventiva de la ketamina para el dolor postoperatorio. Este meta-análisis incluyó 266 pacientes en 5 grupos. Concluyeron que la ketamina podría reducir el consumo de morfina postoperatoria y prolongar significativamente el tiempo hasta la primera dosis de analgésico. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los indicadores de las náuseas y los vómitos, tiempo quirúrgico y el tiempo anestésico entre la ketamina y el grupo de control. Además que la ketamina fue capaz de lograr algunos efectos analgésicos preventivos para reducir el consumo de morfina postoperatoria y prolongar el tiempo hasta la primera dosis de analgésico. Mientras tanto, la ketamina era tan segura como la solución salina fisiológica en los efectos secundarios de náuseas y vómitos<sup>3</sup>.

**Cunha P, et. al. “Evaluación del efecto de la Cetamina asociada con el Remifentanilo en el dolor postoperatorio”:** Se hizo un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en 40 pacientes sometidos a la colecistectomía videolaparoscópica. El objetivo de este estudio fue evaluar si la Cetamina

asociada al Remifentanilo genera una mejoría de la analgesia postoperatoria, ya que justifican que la asociación de la Cetamina con el Remifentanilo parece estar asociada con una analgesia de mejor calidad y duración. La anestesia se realizó con Remifentanilo, Propofol, Atracurio y 50% de oxígeno. Los pacientes del grupo G1 recibieron Remifentanilo ( $0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) y Cetamina ( $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ); los del grupo G2, Remifentanilo ( $0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) y solución salina. Fue administrado  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morfina al final de la operación y el dolor postoperatorio se trató con morfina por medio de analgesia controlada por el paciente (PCA). La intensidad del dolor postoperatorio fue mensurada por la escala numérica de 0 a 10, durante 24h. Se anotó el tiempo para la primera complementación analgésica, la cantidad de morfina utilizada durante 24 h y los efectos adversos. Encontrando una reducción de la intensidad del dolor entre el momento de la extubación y los otros momentos calculados en el G1 y en el G2. No fue observada ninguna diferencia significativa en la intensidad del dolor entre los grupos. No hubo diferencia entre G1 ( $22 \pm 24,9 \text{ min.}$ ) y G2 ( $21,5 \pm 28,1 \text{ min.}$ ) en el tiempo para la primera dosis de morfina y dosis complementaria de morfina consumida en el G1 ( $29 \pm 18,4 \text{ mg}$ ) y en el G2 ( $25,1 \pm 13,3 \text{ mg}$ ). Concluyeron que la asociación de la Cetamina ( $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) con el Remifentanilo ( $0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) para la colecistectomía no alteró la intensidad del dolor postoperatorio, el tiempo para la primera complementación o la dosis de morfina en 24h<sup>4</sup>.

**Redondo H. “Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor”:** Realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, en 75 pacientes programados para cirugía abdominal mayor divididos en tres grupos: (1) recibió ketamina

intraoperatoria y postoperatoria 48 horas después de la cirugía, (2) recibió solamente ketamina en el intraoperatorio, (3) recibió placebo. Evaluó el consumo de morfina, la escala análoga visual y los efectos adversos, encontró que bajas dosis de ketamina mejora la analgesia postoperatoria con una disminución del consumo de morfina cuando es administrada por 48 horas en el postoperatorio con baja incidencia de efectos adversos, a la vez que bajas dosis de ketamina no estuvo asociada con algún efecto psicomimético. Los efectos a largo plazo en el dolor postoperatorio restan por ser evaluados<sup>5</sup>.

**Mari-Zapata, D. et. al. “Beneficio anestésico y analgésico de la ketamina como adyuvante a anestesia general en pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco”:** realizaron un estudio para conocer si la ketamina disminuye el dolor agudo, agitación y requerimientos analgésicos en cateterismo cardíaco. Dividieron en dos grupos, pacientes de dos meses a siete años, anestesia general, ASA II-IV. Grupo K: ketamina y grupo F: fentanyl más analgésico; sevoflurano 1-1.2 CAM y ventilación mecánica. Registro de signos vitales: basales. En lo resultados se evidenciaron Variables cardiovasculares sin diferencia, grado de sedación a la extubación menor en el grupo K ( $p = 0.03$ ). Concluyeron que la ketamina preserva la estabilidad hemodinámica, disminuye agitación y dolor en las primeras seis horas postprocedimiento; y que se puede utilizar como coadyuvante anestésico seguro<sup>6</sup>.

**Camacho, A. La Ketamina a dosis bajas como Terapia Analgésica, en pacientes programados de Cirugía Ortopédica** [Tesis para obtener el

diplomado de especialista en Anestesiología] realizó este estudio utilizando Ketamina intravenosa transoperatoria a dosis de carga 300 mcg/ kg, dosis de mantenimiento 5 mcg/kg/min, un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional, el cual incluyó 151 pacientes ASA I y II, sometidos a cirugía programada de traumatología y ortopedia, manejados con anestesia general balanceada, divididos en dos grupos de estudio: Grupo A recibe Ketamina, dosis de carga 300 mcg/kg, y dosis de mantenimiento 5 mcg/kg/min; Grupo B solo solución fisiológica. Se hace control y registro de frecuencia cardíaca, tensión arterial, test minimal, evaluación del dolor con escala de EVA, valoración de efectos adversos. Los resultados reportaron que los pacientes refirieron dolor leve a moderado, previo a cirugía, presentando dolor leve en el área de UCPA, el cual no incrementó en los 120 min de valoración. No hubo diferencia significativa en el consumo de fentanilo transoperatorios entre ambos grupos. No hubo variaciones significativas en la frecuencia cardíaca, tensión arterial, reacciones adversas, concluyendo que con la administración de Ketamina intravenosa a dosis bajas 5mcg/kg/min (subanestésica), se obtuvo un adecuado control del dolor que se evaluó en el área de recuperación posanestésica, con mínimos efectos secundarios registrados. Sin embargo no influyó en el consumo de fentanilo en el transoperatorio<sup>7</sup>.

**En base a estos antecedentes, la intención de la investigación fue dar solución a la siguiente interrogante:** ¿Cuál es la eficacia analgésica de una dosis subanestésica de Ketamina endovenosa previa a la inducción de anestesia general para el manejo del dolor postoperatorio inmediato de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal?, para el efecto fue necesario dar cumplimiento a los siguientes objetivos **Objetivo general:** Determinar la eficacia

analgésica de una dosis subanestésica de Ketamina EV antes de la inducción anestésica general para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal y **Objetivos específicos:**

1. Medir las puntuaciones del dolor mediante la EVA tras la administración de una dosis subanestésica de Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, 2. Valorar el grado de satisfacción en relación al manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, 3. Valorar los efectos adversos a corto plazo en relación al manejo del dolor postoperatorio que presentan las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, 4. Valorar los efectos adversos a largo plazo en relación al manejo del dolor postoperatorio que presentan las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal y 5. Determinar la variación de los signos vitales de la paciente en relación al manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal. Demostrando la hipótesis: Una dosis de 0,15 mg/Kg de Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general es eficaz para el manejo del dolor postoperatorio inmediato de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal. Para cumplimiento de lo anterior se observaron y midieron las siguientes variables:

Variable de Estudio: *Dolor post operatorio*: 0=NADA DE DOLOR, 1-3=DOLOR LEVE, 4-7=DOLOR MODERADO, 8-10=DOLOR INTENSO.

Variables Intervinientes: *Grado de satisfacción en relación al manejo del dolor*: Muy bueno, Bueno, Malo, Muy Malo; *Efectos adversos a corto plazo*: Náuseas, Sedación, Hipertensión Arterial, Taquicardia, Hipersalivación, Prurito, Otros; *Efectos adversos a largo (a 14 días del Post Operatorio)*: Ansiedad, Pesadillas,

Alucinación, Otros; *Signos vitales*: Frecuencia cardiaca en latidos por minuto (FC), Presión Arterial Sistólica en mmHg (PAS), Presión Arterial Diastólica en mmHg (PAD), Presión Arterial Media en mmHg (PAM), Saturación Arterial de Oxígeno (SpO<sub>2</sub>). Con estas mediciones más las características sociodemográficas de las pacientes se lograron establecer un modelo teórico para obtener un pronóstico del éxito del uso de la Ketamina para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal.

## **CAP. I ANÁLISIS DEL OBJETO DE ESTUDIO**

El presente estudio se realizó en el Centro Quirúrgico del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo y la recolección de los datos se realizó desde diciembre 2018 a febrero 2019.

La histerectomía es una de las intervenciones quirúrgicas ginecológicas más frecuentes dentro de la ginecología en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, realizada en un amplio y variado universo de mujeres de distintos niveles edades, paridad, condición social, caracterizadas principalmente por ser muy dolorosas en el posoperatorio inmediato, por este motivo, es valorada por las pacientes como una situación altamente estresante, amenazante, con reconocido efecto negativo para la paciente que va ser sometida a dicha intervención quirúrgica, generando también altos niveles de ansiedad o angustia, antes y después de la cirugía. En efecto el dolor posoperatorio es un potente desencadenante de la respuesta de estrés originando diversos efectos adversos sobre diferentes órganos y tejidos. Los efectos del dolor posoperatorio inmediato no tratado o tratado deficientemente tiene resultados dañinos bien conocidos, como disminuir la deambulación precoz, el tiempo de inicio en la ingesta alimentaria, restricción de la ventilación con acumulación de secreciones, etc. por lo que la analgesia post histerectomía abdominal es de gran relevancia<sup>8</sup>.

Teniendo en cuenta la realidad problemática, debemos considerar que un buen manejo del dolor busca de este modo, la deambulación precoz, el inicio de sus funciones biológicas con normalidad, disminuir la estancia hospitalaria, etc.; por lo tanto el presente trabajo busca mejorar los perfiles de analgesia posoperatoria inmediata de las pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

¿Cuál es la eficacia analgésica de una dosis subanestésica de Ketamina endovenosa previa a la inducción de anestesia general para el manejo del dolor postoperatorio inmediato de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal?

Se toma en consideración el Método de Observación Científica mediante el cual se distinguió las particularidades del tema de investigación a través del método sensorceptivo: Observación de la paciente en el entorno posoperatorio observando no solo la caracterización de los niveles de dolor tanto en los pacientes con Ketamina como los de placebo, sino también ciertas variables fisiológicas para dejar entrever si exista variación (que no las hubo) entre los grupos de estudio.

También se consideró el Método de la Medición: a través de él, se obtuvo la información cuantificable de cada característica del fenómeno estudiado, realizando una comparación entre cada una de ellas gracias al empleo de las estadísticas.

**La investigación fue de tipo** Cuantitativo, prospectivo, comparativo, aleatorio a simple ciego. **DISEÑO:** Ensayo Clínico Controlado.

La población de estudio estuvo conformada por las pacientes sometidas en forma electiva a Histerectomía Abdominal. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo al siguiente criterio: Deseamos utilizar un fármaco (Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general) y consideramos que sería clínicamente eficaz si lograrse un descenso a 3 en el EVA respecto al control (5mL de solución salina al 0,9%) (**d**). Por estudios previos sabemos que la desviación típica de la Escala Visual Análoga (EVA) en pacientes que reciben el tratamiento habitual es de 4 (**S**). Aceptamos un riesgo de 0.05 nivel de confianza 95 % (**Z<sub>α</sub> = 1.645**) y

deseamos un poder estadístico de 90% ( $Z_{\beta} = 1.282$ ) para detectar diferencias si es que existen.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$
$$n = \frac{2(1.645 + 1.282)^2 (4)^2}{(3)^2} = 30$$

precisamos 30 pacientes en cada grupo. Se formaron de manera aleatoria dos grupos de estudio de treinta pacientes cada grupo. **Grupo Experimental:** 0,15mg/Kg de Ketamina endovenosa y **Grupo Control:** 5mL de solución salina fisiológica (SSF) al 0,9% endovenosa. Se incluyeron las Pacientes programadas de forma electiva para histerectomía abdominal, durante el periodo de estudio, ASA I y II y Paciente que acepte y firme el consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron Pacientes con criterios de emergencia, Antecedentes de alergia a medicamentos, Pacientes con los que resulte difícil comunicarse por demencia, incapacidad para hablar, desconocimiento del idioma, etc., Pacientes con trastornos psiquiátricos o medicación habitual de ansiolíticos y/o antidepresivos. Los materiales utilizados como insumos e instrumentos de recolección de datos fueron: Jeringas hipodérmicas de 5mL, 10mL, 20mL, Guantes quirúrgicos N° 7.5, Guantes de examen, Equipo de venoclisis normogotero, Catéter venoso N° 18, Tubo endotraqueal N° 7 con cuff, Ketamina, Solución salina al 0.9 %, Propofol, Fentanilo, Vecuronio, Lidocaína, Ficha de recolección de datos (**ANEXO 01**), Escala visual análoga para el dolor (**ANEXO 01**).

Se incluyó un total de sesenta pacientes ASA I y II que fueron sometidas a histerectomía abdominal programadas en forma electiva, considerando los criterios de inclusión y exclusión. En forma prospectiva, aleatoria y a simple ciego,

las pacientes fueron asignadas a uno de los dos grupos, el grupo experimental o grupo Ketamina, al que se le administró 0,15mg/Kg de ketamina quince minutos previos a la inducción anestésica general, y el grupo control o grupo Placebo, al que se le administró 5mL de SSF al 0,9% quince minutos antes de iniciar la inducción anestésica general.

A todas las pacientes se le administró una anestesia general estandarizada basada en Fentanilo 2-3  $\mu$ g/Kg endovenoso, Propofol 2,5mg/Kg endovenoso, y un relajante muscular no despolarizante endovenoso Bromuro de Vecuronio 0.1mg/Kg, para la intubación endotraqueal. La mantención de la anestesia se realizó con sevofane del 2-4 Volúmenes % con una mezcla de oxígeno al 100%. Durante este periodo se administró dosis de analgesia de carga combinada con metamizol y tramadol ajustada por Kg de peso ideal de la paciente.

Luego de terminada la cirugía, la paciente salió extubada a una sala de recuperación postanestésica y completó los diez puntos en la escala de Aldrete y de ahí fueron trasladadas a sus camas en hospitalización.

En el posoperatorio las pacientes recibieron analgesia de rescate con tramadol 50 mg endovenoso a demanda, hasta dosis máxima de 400mg/24horas.

Después de la cirugía, las pacientes fueron entrevistadas en intervalos de 15 minutos durante la primera hora, y luego a los 2, 4, 6, 12, 18 y 24 horas para determinar la intensidad del dolor utilizando la escala visual análoga (EVA; 0=sin dolor, 10=dolor más intenso imaginable). Se consignó el promedio de los miligramos de tramadol consumidos por cada paciente en las primeras 24 horas posoperatorias y a que tiempo de administrado la ketamina o el placebo, requirió la primera dosis de rescate. Se estudiaron la incidencia de efectos adversos a corto y largo plazo.

Al finalizar las 24 horas de hospitalización, se solicitó a cada paciente, la evaluación del tratamiento analgésico en una escala de cuatro grados (muy bueno, bueno, malo, muy malo) y a los 14 días de posoperatorio por vía telefónica se le encuestó a cerca de la presencia de ansiedad, pesadillas, alucinaciones, otros.

Los datos fueron tabulados usando estadística descriptiva e inferencial: comparación de medias, frecuencias, desviación estándar, análisis de regresión. Con un  $p < 0.05$  significativo en las comparaciones respectivas.

## **CAP. II MARCO TEÓRICO**

El dolor postoperatorio es la queja más frecuente de los pacientes que han sido sometidos a una intervención quirúrgica. Una analgesia inadecuada tras la cirugía favorece la aparición de complicaciones postoperatorias, por tanto, es imprescindible un adecuado control del dolor postquirúrgico.

Hasta mitad del siglo XIX no se usaban los analgésicos ni en el acto operatorio, mucho menos en el postoperatorio. Desde la mitad del siglo XX se comienza a tratar sistemáticamente el dolor postoperatorio, una vez solucionado el intraoperatorio. Pero el miedo a los mórficos y los prolongados efectos residuales de los anestésicos hacen que el uso de analgésicos se reduzca al indispensable, a demanda del paciente cuando ya no puede más. En los años 70 se rechaza la analgesia a demanda y se realizan encuestas en las que se demuestra que los mórficos se administraban a dosis insuficientes y con periodos interdosis muy prolongados. Aún aparece una editorial en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación en 1.987, titulada “El dolor postoperatorio, ese gran olvidado” cuyo autor fue el Dr. Luis Aliaga, sirvió para tomar conciencia del problema y tres años después se creaban las primeras unidades de tratamiento del dolor agudo (UDA), atendidas por anestesiólogos que van a valorar y tratar a los pacientes intervenidos en días anteriores, en sus habitaciones<sup>10</sup>.

En el afán de cuantificar se han creado múltiples escalas de valoración del dolor, siendo la más utilizada la escala visual análoga (EVA). Cabe citar la Escala de Melzack (1.975), llamada “Mc Gill pain question” por la Universidad donde se desarrolló, tiene la ventaja sobre otros más sencillos, como la analógica visual, que discrimina el dolor provocado por la herida quirúrgica, del dolor reflejo provocado por la tos y/o movimientos posturales. En la actualidad, en España, se

utiliza habitualmente la EVA (también llamada VAS y EAV) con valores entre “0” (ausencia total del dolor) y “10” (dolor insoportable). Sería deseable que se utilizaran escalas más completas como la de Melzack<sup>11</sup>.

Y ¿qué es el dolor?, es la experiencia sensorial y emocional que acompaña a un daño tisular actual o potencial descrito en términos de ese daño; por el contrario la Nocicepción es el proceso de activación neuronal secundario a la presencia de un estímulo nocivo, la nocicepción solo se refiere a la porción orgánica no emocional de la experiencia dolorosa <sup>26</sup>.

Nociceptores, axones neuronales o fibras nerviosas, soma o cuerpo de neuronas bipolares, ganglios nerviosos dorsales, médula espinal, neuronas de segundo orden, vías intraespinales, los centros bulbomesencefálicos y corticosubcorticales cerebrales. La estimulación nociceptiva de un área cutánea provoca la aparición de potenciales de acción a nivel de los receptores periféricos. Posteriormente, estos potenciales se propagan a lo largo de las fibras aferentes que las conducen a la médula espinal. Después de varias estaciones aseguradas por las interneuronas o neuronas de segundo orden, el estímulo nociceptivo alcanza las vías intraespinales que las transmiten a diversas estructuras bulbomesencefálicas y corticosubcorticales cerebrales donde son analizadas e integradas. Durante todo el tracto nervioso, la información es modulada y ajustada, lo que permite a los individuos tener una percepción dolorosa muy elaborada de un fuerte impacto emocional <sup>25</sup>.

El dolor es percibido por *receptores especializados* que están repartidos en toda la economía corporal denominados nociceptores. Los nociceptores son las terminaciones nerviosas libres (dendritas de los axones distales) de las neuronas bipolares. Estas neuronas tienen ubicado su cuerpo en el ganglio de la raíz dorsal

de los nervios espinales y craneales, ubicado por dentro del canal espinal pero por fuera del neuroeje<sup>27</sup>.

Los nociceptores están ubicados en la piel y en los tejidos profundos, su densidad poblacional es mayor en la piel. Los campos receptivos de los nociceptores son múltiples puntos de menos de 1 mm<sup>2</sup> pero que se agrupan para inervar áreas que van hasta los 8 cm<sup>2</sup>. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que responden específicamente a estímulos nocivos e intensos. Estos receptores son una clase especial de terminaciones nerviosas libres ubicadas en la piel, en ciertos órganos internos y en la superficie de las articulaciones que, al ser estimuladas, impulsan un proceso neuronal conocido como nocicepción. Los nociceptores son los receptores que captan el dolor. También se llaman detectores de estímulos nocivos, ya que pueden distinguir entre los estímulos nocivos y los perjudiciales para nuestro cuerpo y tienen la capacidad de detectar estímulos que puedan resultar dañinos, independientemente si su origen es térmico, químico o mecánico<sup>28</sup>.

El dolor es una sensación molesta en una parte del cuerpo por causa interior o exterior, es una experiencia sensorial, una percepción desagradable, causada por la estimulación de los nociceptores. El dolor puede ser experimentado por todo ser vivo que disponga de sistema nervioso. Como toda percepción, el dolor implica la abstracción y elaboración de las señales sensoriales, está muy influenciado por las emociones, el ambiente, la alimentación, la experiencia previa, el recuerdo de cómo se produjo el dolor, etc., de manera que es algo muy subjetivo para cada individuo<sup>29-30</sup>.

Los nociceptores reciben los estímulos y los transforman en potenciales de acción, que se transmiten por las fibras sensoriales hasta el sistema nervioso

central. Las fibras de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales, los axones que forman parte de esta zona, llevan los impulsos nerviosos hasta la médula espinal y el cerebro, una vez allí, siguen hasta la sustancia gris. La mayoría de las neuronas nociceptivas de la médula espinal establece conexiones con centros supraespinales, bulbares y talámicos del cerebro<sup>31</sup>.

Podemos dividir los nociceptores en función de las clases de estímulos a las que responden<sup>32</sup>:

- Mecanorreceptores o nociceptores mecánicos. Se activan ante presiones fuertes, como cuando se golpea, se estira o se oprime la piel. Su frecuencia de respuesta es mayor cuanto más dañino resulte el estímulo.
- Termorreceptores o nociceptores térmicos. La conducción de estos también se transmite a una elevada velocidad. Estos nociceptores se activan cuando detectan temperaturas muy elevadas o muy bajas, así como estímulos mecánicos intensos.
- Quimiorreceptores o nociceptores químicos. Responden a diversos compuestos que los tejidos liberan al sufrir daños, como la bradicinina y la histamina, también detectan la presencia de sustancias tóxicas externas que pueden provocar lesiones, como la capsaicina del pimiento picante o la acroleína del tabaco.
- Nociceptores silenciosos. Esta clase de nociceptor no se caracteriza por el tipo de estímulo que lo activa sino por el hecho de que responde de forma tardía, una vez que ya se ha producido inflamación del tejido producido por la lesión.
- Polimodales. Estos responden a distintos tipos de estimulación: mecánica, térmica y química. Podemos encontrar este tipo de nociceptores en la pulpa

dental, entre otras partes del cuerpo, y sólo se activan con estímulos intensos, en ausencia de ellos están inactivos.

Las sustancias que activan a los nociceptores pueden ser<sup>33</sup>.

- La proteína quinasa y la globulina. La liberación de estas sustancias en los tejidos dañados produce un fuerte dolor. Se ha observado que inyecciones por debajo de la piel de globulina provocan un dolor intenso.

- Ácido araquidónico. Esta es una sustancia química que se segrega durante una lesión en los tejidos, después se metaboliza en prostaglandina y citoquinas. Las prostaglandinas aumentan la percepción del dolor y hacen a los nociceptores más sensibles a él.

- Histamina. Después de una lesión en la piel se libera esta sustancia, que estimula los nociceptores, y si se inyecta de manera subcutánea produce dolor.

- Factor de crecimiento nervioso. Esta es una proteína que está en el sistema nervioso, esencial para el neurodesarrollo y la supervivencia. Cuando se produce una inflamación o una lesión se libera y activa indirectamente a los nociceptores, produciendo dolor.

- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P. Estas sustancias también se segregan después de una lesión. La inflamación del tejido lesionado, da lugar a la liberación de dichas sustancias, que activan a los nociceptores y provocan que se expanda la inflamación.

- El potasio. Se ha encontrado una relación entre la intensidad del dolor y una mayor concentración de potasio extracelular en la zona lesionada.

- Serotonina, acetilcolina, PH bajo y ATP. Todos estos elementos se segregan tras un daño en los tejidos y estimulan a los nociceptores produciendo sensación de dolor.

- Ácido láctico. Cuando los músculos están hiperactivos o bien cuando no reciben el flujo sanguíneo correcto, aumenta la concentración de ácido láctico provocando dolor.

El dolor postoperatorio resultados de la incisión y la manipulación de los tejidos durante la cirugía, pueden contribuir a un considerable sufrimiento del paciente y prolongar la estancia hospitalaria<sup>12</sup>. El dolor provoca un aumento en la respuesta simpática del cuerpo con posterior aumento de la frecuencia cardíaca, el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno. El dolor prolongado puede reducir la actividad física llevando a la estasis venosa con el consecuente riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Además, puede haber efectos generalizados sobre la motilidad del tracto intestinal y urinario que pueden dar lugar, a su vez, a íleo postoperatorio, náuseas, vómitos y retención urinaria<sup>13</sup>.

Los objetivos del tratamiento del dolor postoperatorio son reducir o eliminar el dolor y el malestar con un mínimo de efectos secundarios y lo más barato posible. Idoneidad del control del dolor postoperatorio es uno de los factores más importantes para determinar cuando un paciente puede ser dado de alta con seguridad de un centro quirúrgico y tiene una gran influencia en la capacidad del paciente para reanudar sus actividades normales de la vida diaria<sup>14</sup>. El alivio eficaz del dolor también puede reducir la incidencia de síndromes de dolor crónico<sup>15</sup>. Factores que influyen en el grado de dolor postoperatorio incluyen las experiencias previas del paciente, su preparación emocional, manejo del dolor intraoperatorio, la naturaleza y la duración de la cirugía, el sitio y el tamaño de la incisión y la extensión del trauma quirúrgico<sup>16</sup>.

Durante muchos años, el método estándar de tratamiento del dolor postoperatorio en el mundo ha sido desarrollado por opioides intramusculares (generalmente

morfina o petidina). Los efectos de los fármacos opioides varían enormemente entre los pacientes y sus respuestas individuales no se pueden predecir. El dolor se cree que es tratada de manera inadecuada en la mitad de todos los procedimientos quirúrgicos<sup>16</sup>. Muchos estudios han demostrado que el tratamiento insuficiente del dolor postoperatorio agudo se debe a que los médicos y enfermeras sobreestiman la duración de la acción y la acción de las drogas y que tienen temores acerca de la depresión respiratoria, vómitos, sedación y dependencia<sup>18</sup>.

Varios estudios han demostrado una disminución de la necesidad de opiáceos después de la operación, así como un mejor estado de ánimo, tras la administración de dosis sub-anestésica de Ketamina durante el período perioperatorio<sup>1,3,19</sup>. La ketamina se ha utilizado como una sola dosis intravenosa antes de la incisión, como una infusión intravenosa durante el intraoperatorio<sup>1,2,3,4</sup>. Su modo de acción puede estar relacionada con su capacidad para inhibir los receptores centrales de N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>20,21</sup>.

Modalidades de la analgesia postoperatoria, como la analgesia epidural y la analgesia controlada por el paciente (PCA) requieren equipos, medicamentos y personal adicional entrenado que no siempre están disponibles y aumentan considerablemente el costo de la atención<sup>22,23</sup>. La Ketamina es fácil de conseguir en un hospital y es relativamente barato. La Ketamina preoperatoria es un complemento útil en el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>23</sup>, pero no ha sido ampliamente estudiada en la población local.

Los avances de los estudios realizados sobre su mecanismo de acción y nuevas formas de administración han reabierto el camino del uso clínico de la ketamina

ampliando su espectro de acción hacia la analgesia posoperatoria, el tratamiento de síndromes dolorosos complejos e incluso del dolor por cáncer<sup>25</sup>.

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA). Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamaérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio. Desde su síntesis por Stevens en 1962 y su introducción en la clínica por Corssen y Domino, se ha venido utilizando cada vez menos como anestésico debido a la considerable incidencia de efectos adversos que tiene sobre el sistema nervioso central, que llega a alcanzar el 12%<sup>24</sup>.

La ketamina tiene varias acciones que incluyen interacciones con canales de calcio, unión débil a receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ , bloqueo de canales de sodio a altas dosis, efectos anticolinérgicos por la inhibición de receptores nicotínicos y muscarínicos, antagonismo no competitivo del receptor de ácido N-metil D-aspartico (NMDA) e inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, requiriendo vías descendentes inhibitorias intactas para producir analgesia. Además tiene efectos anestésicos locales e interviene en la síntesis y liberación de óxido nítrico.

Por otra parte, la utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en auge en los últimos diez años, ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía

oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos<sup>24</sup>.

La ketamina se caracteriza por su versatilidad de vías de administración; siendo las más habituales la intravenosa (IV) y la intramuscular (IM), también puede administrarse por vía oral (VO), intranasal, transdérmica, rectal, epidural o intradural <sup>24</sup>.

Las concentraciones terapéuticas de ketamina para anestesia son de 1000 a 2000ng/mL y pueden obtenerse con dosis IV de 1 a 4,5 mg/Kg o IM de 5 a 10mg/Kg. El mantenimiento de la anestesia puede conseguirse mediante perfusión IV de 0,1 a 0,5mg/kg/min. Por el contrario, para analgesia no se requieren niveles superiores a 200 ng/ml y se ha visto que puede obtenerse un efecto analgésico adecuado con niveles a partir de 40ng/ml, fácilmente alcanzables con dosis IV de 0,2 a 0,75 mg/kg o IM de 2 a 4mg/kg<sup>34</sup>. Para lograr analgesia por VO no se precisan niveles superiores a 40 ng/ml; esta capacidad para lograr analgesia a concentraciones plasmáticas de ketamina tan bajas, se debe a que por VO se producen niveles superiores de Norketamina en comparación a otras vías, lo cual parece contribuir a la analgesia.

El pico de nivel sérico de ketamina ocurre de 5 a 30 minutos después de su administración IM y a los 30 minutos de una dosis oral; se produce la inducción de la anestesia a los 30 segundos de su administración IV y a los 4 minutos de su administración IM<sup>34</sup>. Por vía epidural el pico sérico se obtiene a los 15 minutos, por vía rectal a los 45 minutos y por vía nasal a los 30-60 minutos.

Debido a que tan solo pequeñas cantidades de ketamina se excretan sin modificar por la orina y su duración de acción no se ve prolongada en presencia de afectación renal, no es preciso realizar un ajuste de dosis en pacientes con

insuficiencia renal. Por el contrario, al ser metabolizada en el hígado, su aclaramiento hepático es responsable de la duración de su efecto clínico y, por tanto, se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática.

El principal sitio de acción de la ketamina a nivel central parece ser el sistema de proyección tálamo-neocortical. La ketamina deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También hay evidencia de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores. De ahí que al hablar de “anestesia disociativa” producida por la ketamina, se esté haciendo referencia a dos aspectos: por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico<sup>24</sup>.

Se ha demostrado que el mecanismo de acción por el cual la ketamina produce anestesia no sólo es el bloqueo de los canales de sodio del sistema nervioso central, hay evidencia de que la ketamina ocupa los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal, lo que podría explicar algunos de sus efectos analgésicos. Así mismo, se ha demostrado que el enantiómero S tiene actividad sobre el receptor *mu*, de ahí parte de su efecto analgésico. La interacción con el receptor NMDA mediaría la acción anestésica general, al igual que algunas de

sus acciones analgésicas. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad neuronal del asta dorsal<sup>35</sup>.

Hoy en día, para el tratamiento del dolor, el uso de la ketamina ha cobrado auge, tanto para el dolor agudo como crónico, esta indicación se ve favorecida por el costo bajo y la versatilidad de vías de administración que tiene la Ketamina.

En ese sentido y en base a que hay varios estudios y publicaciones internacionales que avalan el efecto de analgesia preventiva de la Ketamina, y al no contar con estas evidencias en la población local, me siento motivada en el tema, por lo que me propuse a determinar la eficacia del uso de dosis subanestésicas de Ketamina preoperatoria para prevenir el dolor postoperatorio en histerectomías abdominales.

## CAP. III

### 3.1 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En primer lugar verificamos la homogeneidad entre las medianas de las variables edad, peso y talla de las pacientes tratados con Ketamina y placebo.

**Tabla 1**

*Nivel de significancia de las Medianas obtenidas de edad, peso y talla de la población de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	Nivel de Significancia ( $p$ )
Edad	0,604
Peso	0,252
Talla	1,000

Ambos grupos deben mantener características homogéneas en ciertas variables demográficas: Edad, Peso y Talla. Las evidencias estadísticas respecto a estas variables indican que el grupo Ketamina y el grupo placebo mantienen la requerida homogeneidad ya que la prueba de mediana para muestras independientes evidencia que las medianas de estas variables en ambos grupos de estudio son las mismas y que existe homogeneidad correspondiente entre ellas. En la Tabla 1 se muestran significaciones asintóticas, por tanto al haber homogeneidad entre ambos grupos, es factible su comparación.

**Tabla 2**

*Distribución porcentual según el diagnóstico quirúrgico de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>KETAMINA</b>	<b>Placebo</b>	<b>Total</b>
Enfermedad Pélvica Inflamatoria	6,7%	13,3%	10,0%
Miomatosis Uterina	20,0%	23,3%	21,7%
Cáncer de Ovario	26,7%	40,0%	33,3%
Cáncer de Cérvix	46,7%	23,3%	35,0%
<b>TOTAL</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

En el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo de Diciembre 2018 a Febrero 2019, las pacientes sometidas a Histerectomía Abdominal fueron: el 35.0% por Cáncer de Cérvix, el 33.3% por Cáncer de Ovario, el 21.7% por Miomatosis Uterina y el 10.0% por Enfermedad Pélvica Inflamatoria (Tabla 2).

Se desea conocer si las puntuaciones de la Escala Visual Análoga (EVA) varían en relación a la administración endovenosa de KETAMINA PREVIA A LA INDUCCIÓN DE ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS frente a aquellas pacientes a las que se les administró solución salina fisiológica como Placebo.

**Tabla 3**

Valor Promedio de las puntuaciones de la Escala Visual Análoga (EVA) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

	Valor promedio de EVA		Nivel de Significancia	
	KETAMINA	Placebo	U de Mann-Whitney	Sig. asintótica (bilateral)
EVA_15M	4	7	51,000	,0000000013
EVA_30M	4	7	51,500	,0000000014
EVA_45M	4	6	43,500	,0000000005
EVA_1H	4	6	53,000	,0000000015
EVA_2H	4	6	32,500	,0000000002
EVA_4H	4	6	58,000	,0000000041
EVA_6H	4	6	42,000	,0000000006
EVA_12H	3	6	59,000	,0000000023
EVA_18H	3	5	73,000	,0000000050
EVA_24H	3	5	87,500	,0000000322

$p < 0.05$

Para poder establecer la eficacia de la Ketamina fue necesario conocer que niveles de dolor alcanzaron las pacientes que recibieron Ketamina frente a las que recibieron un placebo.

Como se puede evidenciar el nivel del dolor valorado en la Escala Visual Análoga, difieren en ambos grupos, con un nivel de significación del 5%, demostrándose la EFICACIA DE LA KETAMINA.

Este resultado coincide con el estudio de Cabrera M. *et. al.* quienes concluyeron que el uso de dosis bajas de Ketamina endovenosa en el preoperatorio de paciente operados de colecistectomías laparoscópicas es altamente recomendable logrando puntuaciones significativamente menores en la escala visual análoga (EVA)<sup>1</sup>.

Así mismo Thomas, M. *et al.* también encontró que al administrar Ketamina en la pre-inducción de las pacientes que se someten a cirugías ginecológicas electivas,

reduce las puntuaciones de dolor informados por las pacientes en las primeras veinticuatro horas del postoperatorio<sup>2</sup>.

Además también Camacho A., observó un adecuado control del dolor de pacientes sometidos a cirugía de ortopedia, de manera particular mencionó que la percepción del dolor para el grupo Ketamina de su estudio fluctuó entre 0 y 3 dentro de una escala de 0 a 10 puntos, y dicha percepción tendió a disminuir con el paso del tiempo, manteniéndose la calidad analgésica, a través de los 120 min controlados en el postoperatorio<sup>7</sup>.

**Tabla 4**

*Distribución porcentual del Nivel del Dolor en el postoperatorio, de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

Nivel del Dolor	15m		30m		45m		1H		2H		4H		6H		12H		18H		24H	
	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI	K	PI
D. Leve					3,4%		10,0%		23,4%		26,6%		40,0%	3,4%	50,0%	3,4%	73,4%	6,6%	70,0%	6,6%
D. Moderado	100,0%	86,6%	100,0%	83,4%	96,6%	90,0%	90,0%	93,4%	76,6%	90,0%	73,4%	96,6%	60,0%	96,6%	50,0%	96,6%	26,6%	93,4%	30,0%	93,4%
D. Intenso		13,4%		16,6%		10,0%		6,6%		10,0%		3,4%								
<b>Nivel de significancia (p)</b>	,000		,000		,000		,000		,000		,000		,000		,000		,000		,000	

K: Ketamina  
PI: Placebo

Los niveles de dolor fueron cuantificados por la Escala Visual Análoga (EVA) en intervalos de tiempo ya establecidos, que van desde los quince minutos posoperatorios hasta las veinticuatro horas, la métrica y los test de hipótesis aplicados permitió observar que el nivel de DOLOR difiere entre LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES ADMINISTRÓ KETAMINA y LAS QUE SE LES ADMINISTRÓ PLACEBO, con un nivel de significancia del 5%.

Transformando la escala cuantitativa de EVA a escala cualitativa, en la Tabla 4 tenemos la evidencia de que los niveles de dolor de las pacientes, luego de los 15min del post operatorio, el 100% de las pacientes del grupo Ketamina y el 86,6% del grupo placebo reportaron Dolor Moderado al comparar estas proporciones se evidencia diferencia significativa entre ambos grupos ( $p < 0.05$ ), en este mismo intervalo de tiempo (15min), el 13,4% del grupo placebo reportó Dolor Intenso. Esta primera evidencia muestra la eficacia de la Ketamina a los 15min del postoperatorio.

A los 30min se incrementa la diferencia entre los grupos Ketamina y placebo ( $p < 0.05$ ), el 16,6% del grupo placebo manifiesta Dolor Intenso, siendo esto, la segunda evidencia de la eficacia de la Ketamina.

Y en todos los demás tiempos de análisis se demuestra que la distribución de EVA en cada intervalo de tiempo no es la misma entre las categorías de estudio Ketamina - placebo ( $p < 0.05$ ), los porcentajes de pacientes con Dolor Leve y Moderado a partir de los 45min incrementa su medida a favor de la Ketamina, evidenciándose nuevamente la eficacia de la Ketamina (Tabla 4).

Dicho resultado coincide con el de Cunha P, *et. al.* quienes evaluaron el efecto de la Cetamina asociada a Remifentanilo en el dolor postoperatorio de

colecistectomías laparoscópicas, encontrando en su estudio una reducción de la intensidad del dolor en el momento de la extubación pero dicho resultado no tuvo diferencia significativa en la intensidad del dolor respecto a aquellos pacientes que sólo recibieron Remifetaniolo<sup>4</sup>.

Redondo H. evaluó la Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor y halló que dosis bajas de Ketamina mejora la analgesia postoperatoria<sup>5</sup>.

Camacho A, también encontró que los pacientes de su estudio quienes recibieron Ketamina, presentaron dolor grado Leve según la evaluación de EVA<sup>7</sup>.

En la tabla 5, podemos apreciar el grado de satisfacción en relación al manejo del dolor postoperatorio de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal.

**Tabla 5**

*Grado de satisfacción a las 24 horas en relación al manejo del dolor de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

<i>Grado de Satisfacción</i>	KETAMINA	Placebo	Total
<i>Bueno</i>	100,0%	66,7%	83,3%
<i>Malo</i>		33,3%	16,7%
<i>Total</i>	100,0%	100,0%	100,0%

El presente estudio encuentra que el grado de satisfacción en relación al manejo del dolor de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal,

para el caso de la Ketamina fue considerado como BUENO por todas las pacientes del grupo, a diferencia del grupo a las que se les administró placebo, sólo el 66,7% de este grupo informó que fue Bueno y el 33,3% informó que fue Malo.

Cabrera, M. *et. al.* en su estudio, con respecto al grado de satisfacción, fue en general muy bueno y bueno entre ambos grupos y no se evidenció diferencia entre ambos<sup>1</sup>.

Este resultado concuerda con el resultado de Thomas, M. *et al.*: Las pacientes en el grupo de ketamina reportaron mayores puntuaciones de satisfacción con su tratamiento del dolor que los del grupo placebo<sup>2</sup>.

Camacho A, también concluyó que la calidad analgésica ofrecida por la Ketamina intravenosa en el transanestésico fue Buena<sup>7</sup>.

También se valoró los efectos adversos a corto plazo en relación al manejo del dolor postoperatorio que presentan las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal.

**Tabla 6**

*Efectos adversos a corto plazo en relación al manejo del dolor de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	SEDACIÓN		NÁUSEAS/ VÓMITOS		HTA		TAQUI- CARDIA		HIPER- SALIVACIÓN		PRURITO		OTROS	
	Pr	NP	Pr	NP	Pr	NP	Pr	NP	Pr	NP	Pr	NP	Pr	NP
<i>KETAMINA</i>	50,0%	50,0%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%
<i>Placebo</i>	86,7%	13,3%	43,3%	56,7%	6,7%	93,3%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%	---	100,0%

*Pr: Presenta*

*NP: No Presenta*

En nuestro estudio, encontramos que el único efecto adverso a corto plazo presentado en las pacientes del grupo que recibió Ketamina fue Sedación en un total de 50% del grupo, y en el grupo que recibió Placebo, se evidenció Sedación, Náuseas/vómitos e Hipertensión Arterial (HTA) en un 86,7%, 43,3% y 6,7% del total del grupo placebo, respectivamente.

Cabrera, M. *et al.* indicó que la incidencia de náuseas y vómitos no tuvieron diferencia significativa entre ambos grupos<sup>1</sup>.

Thomas, M. *et al.* encontró que los efectos adversos más comunes fueron náuseas y vómitos (32,5%), mareos (42,2%), somnolencia y sedación (45,8%), sin diferencia significativa entre los grupos<sup>2</sup>.

Yang L. *et al.* respecto a los indicadores de náuseas y vómitos no halló diferencia significativa, concluyendo que la ketamina era tan segura como la solución salina fisiológica respecto a los efectos secundarios de náuseas y vómitos<sup>3</sup>.

Redondo H. en su estudio de “Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor”, concluyó que bajas dosis de ketamina mejora la analgesia postoperatoria con baja incidencia de efectos adversos<sup>5</sup>.

Camacho A, en su tesis, reportó como efectos adversos, la presencia de náuseas alrededor del 15%, y que apenas el 3% llegaron al vómito<sup>7</sup>.

Es importante también valorar algunos efectos adversos a largo plazo, los que fueron evaluados por vía telefónica, a los catorce días del postoperatorio.

**Tabla 7**

*Efectos adversos a largo plazo en relación al manejo del dolor de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

<i>Efecto adverso a largo plazo</i>	<i>KETAMINA</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>
<i>Pesadillas</i>	---	3,3%	1,7%
<i>Ninguno</i>	100,0%	96,7%	98,3%
<i>Total</i>	100,0%	100,0%	100,0%

En este trabajo evidenciamos que las pacientes del grupo Ketamina no presentaron ningún efecto adverso a largo plazo, sólo encontramos que el 3,3% del grupo placebo presentó pesadillas como efecto adverso a largo plazo.

Cabrera, M. *et. al.* con respecto a la incidencia de pesadillas y alucinaciones, ningún paciente registró haber presentado a los 14 días<sup>1</sup>.

Resultado muy similar al que encontró Redondo H. en su estudio, que bajas dosis de Ketamina no estuvo asociada con algún efecto psicomimético<sup>5</sup>.

Camacho A, si encontró alteraciones mentales o psíquicas en su tesis, pero éstas fueron mínimas, menos del 2% de la muestra, sin que exista aumento de su severidad<sup>7</sup>.

Para aplicar una herramienta estadística, es indispensable determinar si la información obtenida en el proceso, tiene un comportamiento de distribución Normal, para ello aplicamos la Prueba de Normalidad mediante el Método de Kolmogorov Smirnov Lilliefors, a las variables continuas del presente estudio como: edad, peso, talla, PAS, PAD y PAM. Se calcula el valor  $p$  (Sig. Asintot-Bilateral), si mayor de 0,05, la variable sigue una distribución Normal.

**Tabla 8**

*Prueba de normalidad de las variables edad, peso, talla de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo	
	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN
Edad	0,200	Normal	0,165	Normal
Peso	0,200	Normal	0,000	No normal
Talla	0.068	Normal	0,200	Normal

Se evidencia que las variables Edad, Peso y Talla de las pacientes del grupo Ketamina se comportan siguiendo una Distribución Normal, lo que permite aplicar cualquier prueba estadística y la estructuración de cualquier modelo matemático.

**Tabla 9**

*Prueba de normalidad de la variable Presión Arterial Sistólica (PAS) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo	
	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN
PAS_15MIN	,069	Normal	,188	Normal
PAS_30MIN	,200	Normal	,001	No normal
PAS_45MIN	,200	Normal	,027	No normal
PAS_1H	,162	Normal	,188	Normal
PAS_2H	,095	Normal	,003	No normal
PAS_4H	,200	Normal	,000	No normal
PAS_6H	,079	Normal	,032	No normal
PAS_12H	,200	Normal	,004	No normal
PAS_18H	,025	No Normal	,001	No normal
PAS_24H	,181	Normal	,006	No normal

**Tabla 10**

*Prueba de normalidad de la variable Presión Arterial Diastólica (PAD) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo	
	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN
PAD_15MIN	,108	Normal	,015	No normal
PAD_30MIN	,200	Normal	,130	Normal
PAD_45MIN	,000	No normal	,009	No normal
PAD_1H	,031	No normal	,005	No normal
PAD_2H	,200	Normal	,064	Normal
PAD_4H	,085	Normal	,200	Normal
PAD_6H	,016	No normal	,023	No normal
PAD_12H	,021	No normal	,200	Normal
PAD_18H	,021	No normal	,122	Normal
PAD_24H	,200	Normal	,077	Normal

**Tabla 11**

*Prueba de normalidad de la variable Presión Arterial Media (PAM) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo	
	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN
PAM_15MIN	,200	Normal	,200	Normal
PAM_30MIN	,200	Normal	,200	Normal
PAM_45MIN	,200	Normal	,022	No normal
PAM_1H	,128	Normal	,042	No normal
PAM_2H	,200	Normal	,004	No normal
PAM_4H	,200	Normal	,200	Normal
PAM_6H	,200	Normal	,200	Normal
PAM_12H	,200	Normal	,036	No normal
PAM_18H	,200	Normal	,069	Normal
PAM_24H	,200	Normal	,055	Normal

**Tabla 12**

*Prueba de normalidad de la variable Saturación Arterial de Oxígeno (SpO2) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo	
	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN	<i>p</i> (Sig. Asintot-Bilateral)	DECISIÓN
SpO2_15MIN	,000	No normal	,000	No normal
SpO2_30MIN	,000	No normal	,006	No normal
SpO2_45MIN	,000	No normal	,000	No normal
SpO2_1H	,001	No normal	,012	No normal
SpO2_2H	,000	No normal	,003	No normal
SpO2_4H	,000	No normal	,000	No normal
SpO2_6H	,000	No normal	,000	No normal
SpO2_12H	,004	No normal	,000	No normal
SpO2_18H	,000	No normal	,000	No normal
SpO2_24H	,000	No normal	,000	No normal

Corresponde demostrar si éstas variables (signos vitales de las pacientes de ambos grupos de estudio), difieren entre sí de manera significativa respecto a sus medias.

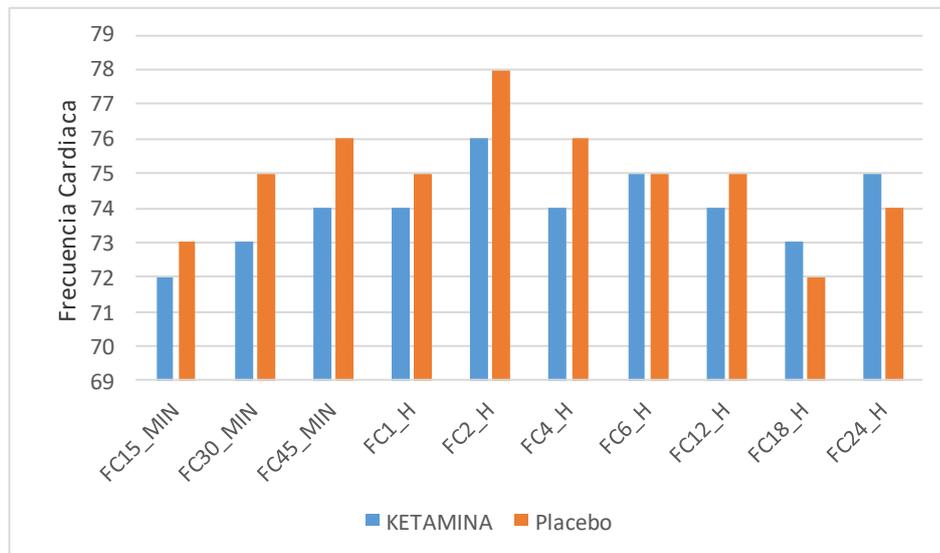
Para determinar la variación de las diferentes variables, dependiendo si éstas siguen una distribución Normal o No Normal, se usarán Pruebas Paramétricas y No Paramétricas: la Prueba T y la Prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 13**

*Variación de Frecuencia Cardíaca (FC) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

	KETAMINA		Placebo		Sig. asintótica (bilateral)	
	Promedio	DE	Promedio	DE		
FC_15MIN	72	11,230	73	9,911	,841	NS
FC_30MIN	73	10,432	75	9,666	,553	NS
FC_45MIN	74	11,146	76	9,612	,668	NS
FC_1H	74	10,522	75	9,825	,614	NS
FC_2H	76	9,709	78	10,074	,386	NS
FC_4H	74	9,005	76	10,692	,206	NS
FC_6H	75	10,539	75	9,344	,620	NS
FC_12H	74	10,517	75	8,406	,519	NS
FC_18H	73	10,965	72	8,843	,573	NS
FC_24H	75	10,830	74	8,916	,625	NS

Prueba de medianas  
NS: No Significativo



**Gráfico 1**

*Variación de Frecuencia Cardíaca de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019*

Se concluye que las variaciones de Frecuencia Cardíaca ante la administración endovenosa de Ketamina y placebo, no son estadísticamente significativas.

**Tabla 14**

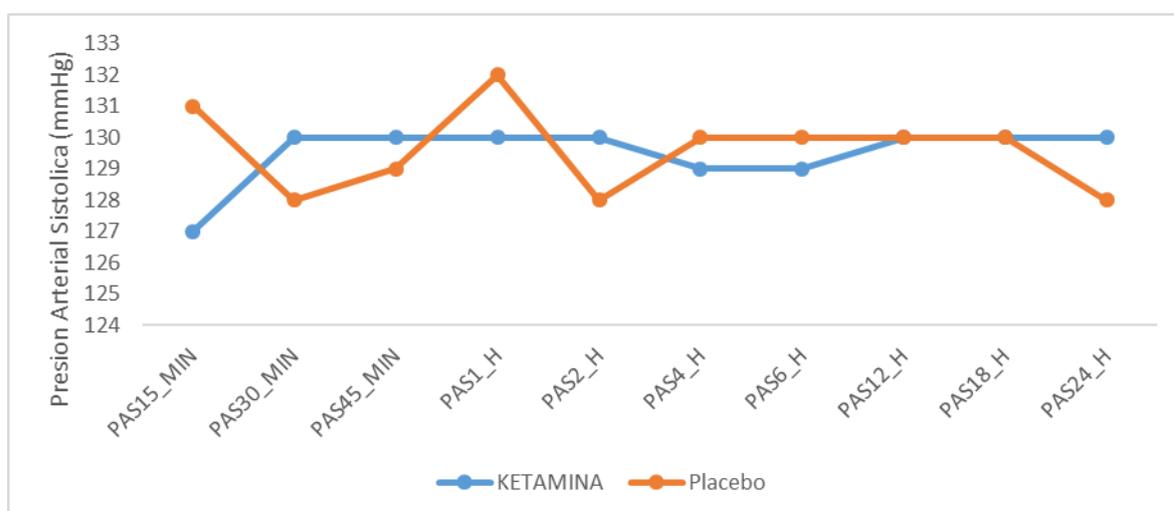
Variación de la Presión Arterial Sistólica (PAS) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

	KETAMINA		Placebo		<i>p</i>	
	Promedio	DE	Promedio	DE		
PAS_15MIN	127	9,62	131	11,39	0,179*	NS
PAS_30MIN	130	10,24	128	9,89	0,436**	NS
PAS_45MIN	130	9,76	129	10,41	0,722**	NS
PAS_1H	130	9,27	132	9,56	0,470*	NS
PAS_2H	130	9,76	128	9,39	0,635**	NS
PAS_4H	129	9,34	130	8,90	0,050**	NS
PAS_6H	129	9,58	130	9,16	0,140**	NS
PAS_12H	130	9,69	130	8,88	0,362**	NS
PAS_18H	130	9,10	130	8,88	0,298**	NS
PAS_24H	130	9,41	128	14,73	0,947**	NS

\*Prueba T para la igualdad de medias para muestras independientes con distribución Normal.

\*\*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes con distribución No Normal.

NS: No Significativo

**Gráfico 2**

Variación de la PAS de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

Se concluye que no existe diferencia significativa entre las variaciones de las Presiones Arteriales Sistólicas de ambos grupos.

**Tabla 15**

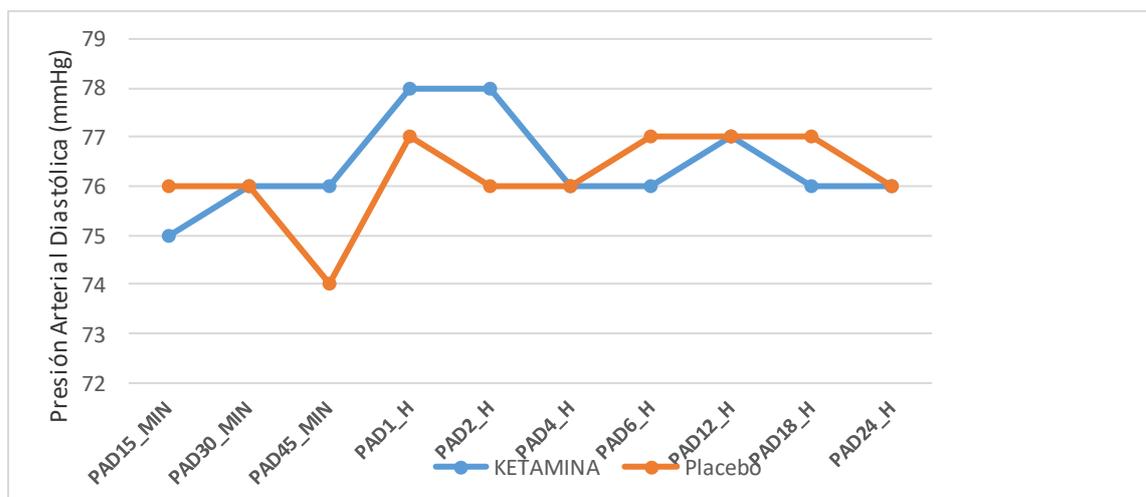
Variación de la Presión Arterial Diastólica (PAD) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

	KETAMINA		Placebo		<i>p</i>	
	Promedio	DE	Promedio	DE		
PAD_15MIN	75	7,35	76	6,98	0,923**	NS
PAD_30MIN	76	7,71	76	6,46	0,928*	NS
PAD_45MIN	76	11,77	74	6,77	0,609**	NS
PAD_1H	78	6,14	77	6,75	0,301**	NS
PAD_2H	78	7,29	76	6,27	0,244*	NS
PAD_4H	76	7,50	76	6,64	0,685*	NS
PAD_6H	76	7,31	77	5,42	0,879**	NS
PAD_12H	77	6,94	77	6,95	0,499**	NS
PAD_18H	76	7,39	77	6,11	0,449**	NS
PAD_24H	76	6,44	76	7,26	0,722*	NS

\*Prueba T para la igualdad de medias para muestras independientes con distribución Normal

\*\*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes con distribución No Normal.

NS: No Significativo



**Gráfico 3**

Variación de la PAD de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

De igual modo, las variaciones de las Presiones Arteriales Diastólicas entre ambos grupos, no tienen diferencia significativa.

**Tabla 16**

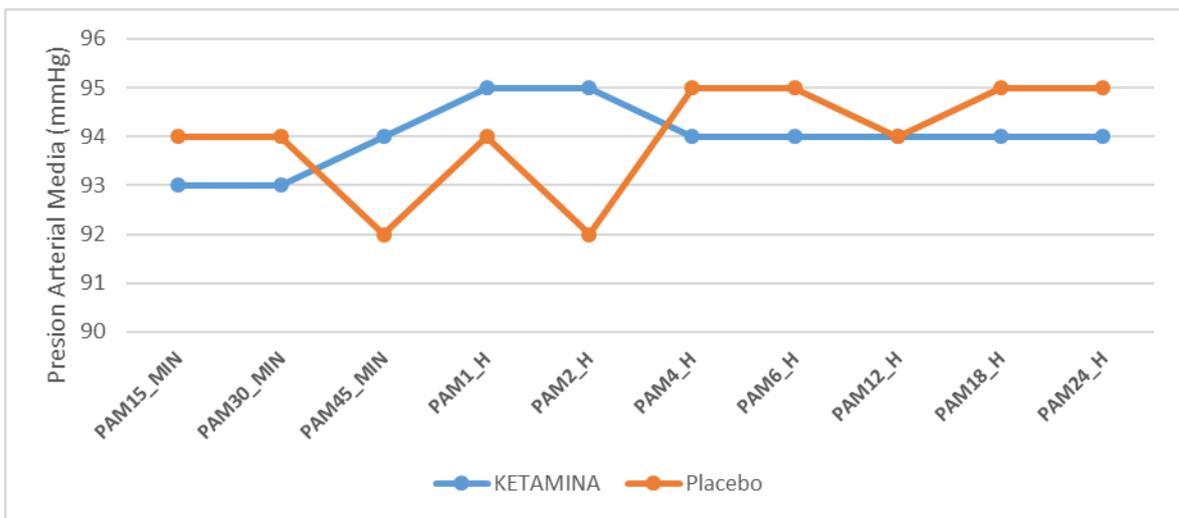
Variación de la Presión Arterial Media (PAM) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

	KETAMINA		Placebo		<i>p</i>	
	Promedio	DE	Promedio	DE		
PAM_15MIN	93	7,24	94	6.88	0,479*	NS
PAM_30MIN	93	7,69	94	7.49	0,600*	NS
PAM_45MIN	94	7,13	92	7,43	0,599**	NS
PAM_1H	95	6,55	94	6,93	0,563**	NS
PAM_2H	95	7,71	92	6,40	0,454**	NS
PAM_4H	94	7,44	95	7,09	0,307*	NS
PAM_6H	94	7,19	95	6,19	0,433*	NS
PAM_12H	94	7,07	94	5,75	0,929**	NS
PAM_18H	94	6,86	95	6,67	0,662*	NS
PAM_24H	94	6,85	95	8,41	0,482*	NS

\*Prueba T para la igualdad de medias para muestras independientes con distribución Normal.

\*\*Prueba U Mann-Whitney para muestras independientes con distribución No Normal.

NS: No Significativo



**Gráfico 4**

Variación de la PAM de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

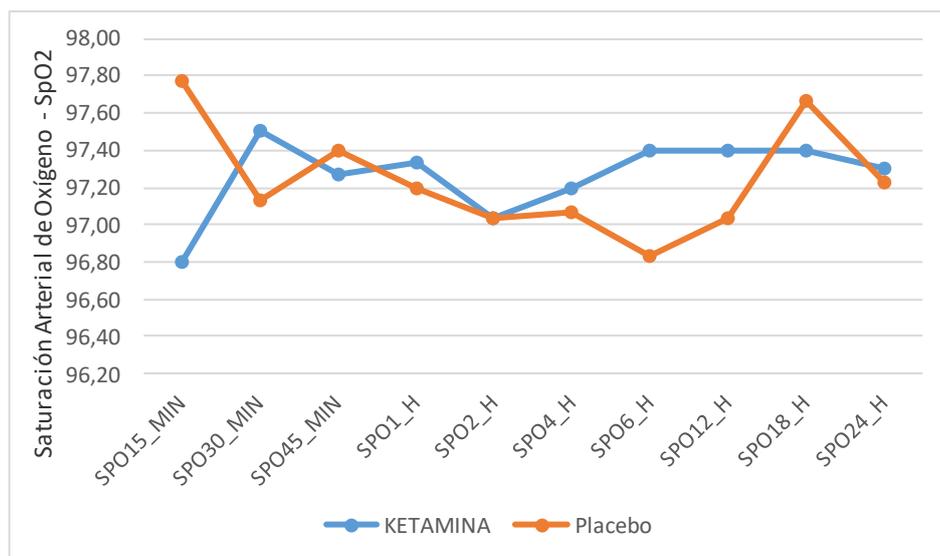
Respecto a las Presiones Arteriales Medias, sus variaciones respecto a sus medias, en ambos grupos, no tienen diferencia significativa.

**Tabla 17**

Variación de Saturación Arterial de Oxígeno (SpO2) de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

	KETAMINA		Placebo		<i>p</i>	
	Promedio	DE	Promedio	DE		
SpO2_15MIN	96,80	2,091	97,77	3,598	,676**	NS
SpO2_30MIN	97,50	0,861	97,13	1,332	,387**	NS
SpO2_45MIN	97,27	0,980	97,40	1,354	,329**	NS
SpO2_1H	97,33	0,994	97,20	1,584	,982**	NS
SpO2_2H	97,03	2,251	97,03	1,829	,812**	NS
SpO2_4H	97,20	1,126	97,07	1,874	,659**	NS
SpO2_6H	97,40	0,855	96,83	1,802	,236**	NS
SpO2_12H	97,40	0,968	97,03	1,608	,506**	NS
SpO2_18H	97,40	0,770	97,67	1,093	,166**	NS
SpO2_24H	97,30	0,915	97,23	0,971	,752**	NS

\*\*Prueba U Mann-Whitney para muestras independientes con distribución No Normal.  
NS: No Significativo



**Gráfico 5**

Variación de SpO2 de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Diciembre 2018 - Febrero 2019

Para el caso de la variación de la Saturación Arterial de Oxígeno respecto a sus medias, en ambos grupos, tampoco tienen diferencia significativa.

El análisis estadístico de los signos vitales analizados, evidenció que no se generó variaciones estadísticamente significativas.

Mari-Zapata *et.al.* en su estudio “Beneficio *anestésico* y analgésico de la ketamina como adyuvante a anestesia general en pediátricos sometidos a cateterismo cardíaco”, encontró que la Ketamina a *dosis anestésicas* preservó la estabilidad hemodinámica de los pacientes<sup>6</sup>.

Camacho A. encontró en su tesis que la Ketamina usada en *dosis bajas* como terapia *analgésica* para pacientes programados de Cirugía Ortopédica, que no hubo modificaciones de consideración sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, ya que la muestra presentó valores dentro de la normalidad<sup>7</sup>.

### 3.2 PRESENTACIÓN DEL MODELO TEÓRICO

Con las características sociodemográficas de Edad, Peso y Talla de las pacientes del grupo Ketamina, se realizó un procedimiento empírico para establecer un “*Modelo Analgésico previo a la Anestesia General en pacientes Histerectomizadas*”, el mismo que nos permita determinar la probabilidad de éxito de la Ketamina para el manejo del dolor postoperatorio de las pacientes sometidas en forma electiva a Histerectomía Abdominal por los diagnósticos de Cáncer de Cérvix, Cáncer de Ovario, Miomatosis Uterina y Enfermedad Pélvica Inflamatoria.

#### **MODELO ANALGÉSICO PREVIO A LA ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS**

El modelo teórico empleado fue de tipo Logístico de Regresión de Respuesta Binaria, estos modelos representan un conjunto de variables explicativas (independientes) “X”,  $X = (X_1, \dots, X_p)$  y una variable respuesta binaria “Y” (dependiente), indicadora de la ocurrencia de un determinado suceso:

$$Y = \begin{cases} 0 \\ 1 \end{cases}$$

0 si ocurre fracaso y 1 si ocurre éxito.

En esta situación interesa la probabilidad de éxito de la variable dependiente.

$$\pi(x) = P(Y|X)$$

La utilización de un modelo de regresión lineal del tipo

$$\pi(X) = a_0 + a_1X_1 + \dots + a_pX_p$$

Darí­a lugar a resultados no coherentes, no estando garantizado que:

$$0 \leq \pi (X) \leq 1$$

Como serí­a de esperar.

Una forma de evitar este inconveniente es utilizar alguna transformaci3n de  $\pi (X)$  que pueda tomar cualquier valor.

Una de estas transformaciones es la raz3n de probabilidades, com3nmente conocida como Odds:

$$\text{Odds (X)} = \frac{\pi (X)}{1 - \pi (X)}$$

Que tiene las siguientes propiedades:

$$\text{Odds (X)} \in [0, \infty)$$

$$\text{Odds (X)} = 1, \text{ entonces } \pi (X) = 0,5$$

$$\text{Odds (X)} > 1, \text{ entonces } \pi (X) > 0,5$$

$$\text{Odds (X)} < 1, \text{ entonces } \pi (X) < 0,5$$

Una transformaci3n logarítmica del Odds proporciona una medida que puede tomar cualquier valor, denominada transformaci3n Logit:

$$\text{Logit (X)} = \log \text{Odds (X)} = \log \frac{\pi (X)}{1 - \pi (X)}$$

Propiedades:

$$\text{Logit (X)} \in (-\infty, \infty)$$

$$\text{Logit (X)} = 0, \text{ entonces } \pi (X) = 0,5$$

$$\text{Logit (X)} > 0, \text{ entonces } \pi (X) > 0,5$$

Logit (X) < 0, entonces  $\pi (X) < 0,5$

Los modelos logísticos resultan de aproximar linealmente la transformación Logit:

$$\text{Logit (X)} = \log \frac{\pi (X)}{1 - \pi (X)} = a_0 + a_1 X_1 + \dots + a_p X_p$$

Resultando el modelo equivalente:

$$\pi (X) = \frac{\exp(a_0 + a_1 X_1 + \dots + a_p X_p)}{1 + \exp(a_0 + a_1 X_1 + \dots + a_p X_p)}$$

Siendo  $a_0, a_1 \dots a_p$  los coeficientes del modelo.

El presente Modelo Teórico de Regresión Logística de Respuesta Binaria propone encontrar la probabilidad de obtener Éxito (Dolor grado Leve), con las variables relacionadas a la paciente: Edad (años), Peso (Kg), Talla (m), denominadas variables independientes.

$$P(\text{dolor grado Leve} \mid \dots) = \frac{\exp(a_0 + a_1 \text{Edad} + a_2 \text{Peso} + a_3 \text{Talla})}{1 + \exp(a_0 + a_1 \text{Edad} + a_2 \text{Peso} + a_3 \text{Talla})}$$

Se aplicó este criterio en todos los intervalos de tiempo post operatorios, en el caso de los intervalos de tiempo 15 y 30 minutos era imposible aplicar el modelo debido a que todos los casos tenían nivel del dolor grado Moderado (tabla 4). En los intervalos de tiempo 45 minutos y 1 hora era predominantemente dolor grado Moderado y un pequeño porcentaje de nivel de dolor grado Leve (tabla 4), pero no es aplicable, debido a que la validez del ajuste del modelo es incierta.

A las 2 horas ya se muestran más casos de dolor grado Leve (tabla 4), sin embargo el análisis de regresión logística multinomial arroja probabilidades fuera de contexto entre los valores mínimos y máximos de las variables independientes

Edad, Peso y Talla. Lo mismo sucede con los intervalos de tiempo post operatorios 4 horas, 12 horas, 18 horas y 24 horas (tabla 4). Se podría indicar que esto sucede porque en la variable dependiente, la frecuencia de casos con dolor grado Leve (Éxito) y grado Moderado (Fracaso) no son lo suficientes para la aceptación del modelo.

No sucede esto con el intervalo de tiempo post operatorio de 6 horas (tabla 4), encontrando un equilibrio entre el porcentaje de casos de la variable dependiente: dolor grado Leve (Éxito) y dolor grado Moderado (Fracaso), permitiendo llegar a un modelo con los siguientes valores, producto del cálculo:

$$a_0 = -0.237$$

$$a_1 = -0.021$$

$$a_2 = 0.013$$

$$a_3 = 0.581$$

Reemplazando:

$$P(\text{dolor grado Leve } [ \dots ]) = \frac{\exp(-0.237 - 0.021 \text{Edad} + 0.013 \text{Peso} + 0.581 \text{Talla})}{1 + \exp(-0.237 - 0.021 \text{Edad} + 0.013 \text{Peso} + 0.581 \text{Talla})}$$

Con este modelo determinamos la probabilidad de Éxito de la Ketamina a las 6 horas para el manejo del dolor post operatorio de las pacientes sometidas en forma electiva a Histerectomía Abdominal por los diagnósticos de Cáncer de Cérvix, Cáncer de Ovario, Miomatosis Uterina y Enfermedad Pélvica Inflamatoria, para ello, sometemos al análisis valores mínimos y máximos de las variables demográficas Edad, Peso y Talla con la finalidad de obtener un valor numérico que represente el punto de corte entre el éxito y el fracaso de la eficacia de Ketamina.

El Éxito de la Ketamina sería lograr que la paciente que ha recibido una dosis subanestésica de Ketamina por vía endovenosa antes de la inducción anestésica, reporte dolor grado Leve a las 6 horas de su postoperatorio.

Con este modelo determinamos la probabilidad de éxito de la Ketamina para ello, sometemos al análisis valores mínimos y máximos de las variables independientes Edad, Peso y Talla con la finalidad de obtener un valor numérico que represente el punto de corte entre el éxito y el fracaso de la eficacia de Ketamina a las 6 horas del postoperatorio.

**Tabla 18**

*Probabilidad de Éxito de la Ketamina en función de los valores mínimos y máximos de las variables Edad, Peso, Talla*

	<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Talla</b>	<b>Probabilidad de Éxito</b>
Mínimo	42	50	1.40	0,3444
Máximo	68	80	1.65	0,3336

Para el rango de edades, peso y talla de las treinta pacientes del grupo Ketamina, obtenemos los valores 0,3444 y 0,3336 (tabla 18), y calculamos el promedio de ambos, obteniendo 0,339, valor que sería el punto de corte entre la eficacia y fracaso de la Ketamina, por tanto una probabilidad menor a 0.339 sería un indicador de que la Ketamina no manifestaría su eficacia.

La propuesta teórica propone convertir esta métrica como estándar de predicción para el pronóstico de la Eficacia de una dosis subanestésica de Ketamina en pacientes histerectomizadas de forma electiva por los diagnósticos de Cáncer de Cérvix, Cáncer de Ovario, Miomatosis Uterina y Enfermedad Pélvica Inflamatoria, en base a sus variables demográficas de Edad, Peso y Talla.

Aplicamos el modelo teórico planteado a cinco pacientes al azar:

**Tabla 19**

*Propuesta Teórica aplicada a cinco pacientes elegidos al azar*

<b>Paciente al azar</b>	<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Talla</b>	<b>Probabilidad de Éxito</b>	<b>Pronóstico de Eficacia</b>
1	64	80	1.62	0.4002	Bueno
2	42	72	1.59	0.7408	Bueno
3	58	68	1.55	0.3300	Bueno
4	68	62	1.48	0.0009	Malo
5	48	60	1.49	0.4007	Bueno

De las pacientes 1, 2 y 5 (tabla 19) elegidas al azar para la aplicación del modelo teórico propuesto, se obtuvo 0,4002, 0.7408 y 0.4007 respectivamente, valores que son superiores al punto de corte, por tanto en estos casos si hay probabilidad que Ketamina manifieste su eficacia como analgesia a las 6 horas del postoperatorio.

De la paciente del caso 3 obtuvimos 0.3300 (tabla 19), valor que esta discretamente inferior pero por su proximidad al corte al punto, consideramos que habría probabilidad de que Ketamina desempeñe su rol como analgésico a las 6 horas del postoperatorio.

Caso contrario ocurriría en la paciente al azar del caso 4, en la que obtuvimos 0.0009 (tabla 19), valor evidentemente inferior al punto de corte, lo que indicaría que en esta paciente, la probabilidad de la eficacia de Ketamina sería muy baja.

## CONCLUSIONES

1. Una dosis de 0,15 mg/Kg de Ketamina endovenosa antes de la inducción anestésica general es eficaz para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal.
2. Las puntuaciones de EVA de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal fueron menores en las pacientes que recibieron Ketamina con relación a las que recibieron placebo.
3. El grado de satisfacción respecto al manejo del dolor postoperatorio de las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, fue considerado como Bueno por todas las pacientes del grupo Ketamina.
4. El 50% de las pacientes del grupo Ketamina sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal, presentaron Sedación como único efecto adverso a corto plazo, mientras que en el grupo que recibieron placebo, presentaron Sedación, Náuseas/vómitos e Hipertensión Arterial en un 86,7%, 43,3% y 6,7% del total del grupo placebo, respectivamente.
5. Las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal que recibieron Ketamina no presentaron efectos adversos a largo plazo.
6. Los signos vitales analizados no presentaron variaciones significativas en las pacientes sometidas en forma electiva a histerectomía abdominal.
7. Es posible establecer la probabilidad de Éxito de Ketamina (dolor grado Leve) con la aplicación de un Modelo Teórico Logístico de Regresión de Respuesta Binaria.

## RECOMENDACIONES

1. Desarrollar investigaciones respecto al incremento de dosis de Ketamina hasta niveles permitidos por los protocolos clínicos.
2. Ampliar el conocimiento sobre Ketamina e implementar como protocolo de rutina su utilización para el manejo del dolor postoperatorio en cualquier tipo de cirugía.
3. Tomar decisiones individualizadas y mantener estrecha observación tras la administración de Ketamina como analgesia preventiva, a pesar de que ésta, ofrece para el paciente, amplio margen de seguridad desde el punto de vista hemodinámico y de la baja incidencia de efectos adversos.
4. Desarrollar investigaciones para valorar si la Infusión endovenosa de Ketamina puede mejorar aún más la calidad analgésica de los pacientes en el postoperatorio.
5. Desarrollar otros estudios de Modelos Logísticos de Regresión de Respuesta Binaria con mayores niveles de significancia estadística.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera M, Trujillo M, Cumsille M, Schmied S, Díaz M, Derderian T. Ketamina Endovenosa Preoperatoria mejora la Analgesia Postoperatoria de Colectomías Laparoscópicas. *Boletín El Dolor*. 2006; 45(19):78-84.
2. Thomas M, Tennant I, Augier R, Gordon SG, Harding H. The Role of Pre-induction Ketamine in the Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Elective Gynaecological Surgery at the University Hospital of the West Indies. *Revista West Indian Med*. 2012; 26(14):43-46.
3. Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Di Z, Li J. Preemptive analgesia effects of Ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Revista Acta Cirurgica Brasileira*. 2014; 29(12):72-75.
4. Cunha P, Kimiko R, Salomão R, Jun E, Machado A. Evaluación del Efecto de la Cetamina Asociada con el Remifentanilo en el Dolor Postoperatorio. *Revista Brasileira de Anestesiología*. 2013; 63(16):22-27.
5. Redondo H. Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor. *Rev Cuba Anestesiol Reanim*. 2013; 12(3): 21-32
6. Mari-Zapata D., Ángeles-de la Torre R, Molina-Méndez F. Beneficio anestésico y analgésico de la ketamina como adyuvante a anestesia general en pediátricos sometidos a cateterismo cardíaco. *Rev Mex Anestesiol*. 2019; 42(01):28-34
7. Camacho, A. La Ketamina a dosis bajas como Terapia Analgésica, en pacientes programados de Cirugía Ortopédica [Tesis para obtener el diplomado de especialista en Anestesiología] Toluca-México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2013.

8. Muñoz B, Salmerón J, Santiago J, Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2001; 31(10):35-38.
9. López HG, Torres GO. Variabilidad de la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos entre los anestesiólogos del Hospital General de México. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017; 14(3):54-62.
10. Martí J. Tratamiento del Dolor Postoperatorio en Unidad de Cuidados Intensivos. Primer Simposio Virtual de Dolor, Medicina Paliativa y Avances en Farmacología del Dolor. 2013; 32(15):24-29.
11. Gutierrez T, Raich R, Sánchez D. Instrumentos de Evaluación en Psicología de la Salud. *Rev. Alianza*. 2014; 42(9):36-42.
12. Rosa D, Navarrete Z, Díaz M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014; 37(8):61-66.
13. Poggi L, Ibarra O. Manejo del dolor agudo pos quirúrgico. *Revista Acta Médica Peruana*. 2017; 13(5):41-45.
14. Finkel D, Schlegel H. El Dolor Postoperatorio. Conceptos Básicos y Fundamentos para un Tratamiento Adecuado. *Revista del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía*. 2003; 18(8):25-33.
15. García A. J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Revista Anestesia en México*. 2017; 19(7):54-58.
16. González A, Vicuña M, Villena M, Bastidas J, González S, Pimienta I. Manejo del dolor postquirúrgico en los pacientes intervenidos de cirugía artroscópica. *Revista Cubana de Reumatología*. 2017; 18(4):33-38.

17. Velázquez K. Deficiencias del tratamiento del dolor postoperatorio. Particularidades en el anciano. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2012; 11(7):41-46.
18. Quinde P. Dolor Postoperatorio: factores de Riesgo y Abordaje. Revista Clínica de la Escuela de Medicina Universidad Costa Rica. 2017; 14(1):13-18.
19. Mugabure B, Gonzáles S, Tranque I, Araujo A, Torán L. Manejo del dolor perioperatorio de los pacientes en tratamiento crónico con opioides. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2009; 16(6):5-13.
20. López M, Sánchez B. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2007; 14(1):18-22.
21. Neira F, Ortega J, Neira B. La Ketamina en el Tratamiento del Dolor Crónico según Medicina basada en la Evidencia. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2016; 5(2):12-18.
22. Simões de Almeida M, de Figueiredo G, Pereira H, Muriano G, Colle A. Analgesia Postoperatoria: Comparación entre la Infusión Continua de Anestésico Local y Opioide vía Catéter Epidural e Infusión Continua de Anestésico Local vía Catéter en la Herida Operatoria. Revista Brasileira de Anestesiología. 2011; 61(3):13-24.
23. Gomezesse O, Pérez M, García R, Vargas C, Andrade O, Manrique J, Neira V, Carvajal C. Analgesia Controlada por el Paciente. MEDUNAB. 2001; 6(3):27-34.
24. López MJ, Sánchez BC. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2007; 17(1):32-41.
25. Navarrete V. Ketamina. Revista cuatrimestral de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2007; 6(2):8-14.

26. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. PubMed. 2008; 137(3):473-7. [Revista en Internet]. [Citado el 12 Nov 2018]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583048>
27. Van den Broeke E. Central sensitization and pain hypersensitivity: Some critical considerations. PubMed. 2008; 7(3):13-25. [Revista en Internet]. [Citado el 12 Nov 2018]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416715>
28. Mejor en salud. Nociceptores: los receptores del dolor. JUJUY al Momento. 2018; 9(2):13-25. [Revista en Internet]. [Citado el 12 Nov 2018]; Disponible en: <http://www.jujuyalmomento.com/post/78492/nociceptores-los-receptores-del-dolor.html>
29. Gavidia C. Dolor. Scrib. 2013; 9(11):1-8. [Revista en Internet]. [Citado en 12 Nov 2018]; Disponible en: <https://es.scribd.com/document/192005331/Dolor>
30. Fligio DA. Dolor. Scrib. 2013; 13(3):1-25. [Revista en Internet]. [Citado en 13 Nov 2018]; Disponible en: <https://es.scribd.com/document/373213025/Dolor-2018>
31. Guillen AG. Mecanismos de la transmisión dolorosa: anatomía y neurobiología del dolor. Scrib. 2013; 15(4):23-43. [Revista en Internet]. [Citado el 13 Nov 2018]; Disponible en: <https://es.scribd.com/document/55029367/Dolor>
32. Figueroba A. Nociceptores (receptores del dolor): definición y tipos. Psicología y mente. 2018; 11(2):10-17. [Revista en Internet]. [Citado el 13 Nov 2018]. Disponible en: <https://psicologiymente.com/neurociencias/nociceptores>
33. Martos SC. Nociceptores: Anatomía, Tipos y Funciones Principales. Lifeder. 2017; 11(12):48-53. [Revista en Internet]. [Citado el 13 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/nociceptores/>

- 34.** Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2004; 5(3):263-75.
- 35.** Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology.* 2004; 100(2):292-301.

# ANEXOS

## ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO: "EFICACIA ANALGÉSICA DE KETAMINA ENDOVENOSA PREVIA A LA ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS".

N° de Ficha: \_\_\_\_\_

Fecha:        /        /

Teléfono de Referencia: \_\_\_\_\_

1. EDAD:

2. PESO:

3. TALLA:

4. GRUPO DE ESTUDIO:

Ketamina (    )        N° Caso (    )

Placebo (    )        N° Caso (    )

5. DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

6. CIRUGÍA REALIZADA: \_\_\_\_\_

7. TIEMPO QUIRÚRGICO: \_\_\_\_\_

8. ASA:

9. EVA:

PUNTAJE EVA	TIEMPO POSTOPERATORIO									
	15´	30´	45´	1h	2h	4h	6h	12h	18h	24h
0										
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

0 = NADA DE DOLOR, 1 - 3 = DOLOR LEVE, 4 - 7 = DOLOR MODERADO, 8 - 10 = DOLOR INTENSO

**10. SIGNOS VITALES**

FUNCIONES VITALES	TIEMPO POSTOPERATORIO									
	15'	30'	45'	1h	2h	4h	6h	12h	18h	24h
FC (LATIDOS X MINUTO)										
PAS (mmHg)										
PAD (mmHg)										
PAM (mmHg)										
SpO2										

**11. REQUERIMIENTO DE ANALGESIA DE RESCATE**

Tramadol \_\_\_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_ dosis promedio/24h \_\_\_\_\_  
 Otros \_\_\_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_ dosis promedio/24h \_\_\_\_\_

**12. EFECTOS ADVERSOS A CORTO PLAZO:**

Náuseas/Vómitos ( )  
 Sedación ( )  
 Hipertensión ( )  
 Taquicardia ( )  
 Hipersalivación ( )  
 Prurito ( )  
 Otros ( ) \_\_\_\_\_

**13. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO A LAS 24H DEL POSTOPERATORIO:**

Muy Bueno ( )  
 Bueno ( )  
 Malo ( )  
 Muy Malo ( )

**14. A LOS 14 DIAS DEL POSTOPERATORIO, PREGUNTAR VIA TELEFÓNICA EFECTOS**

**ADVERSOS A LARGO PLAZO:**

Pesadillas ( )  
 Alucinaciones ( )  
 Ansiedad ( )  
 Otros ( ) \_\_\_\_\_

## ANEXO 2: FICHA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ESTUDIO: "EFICACIA ANALGÉSICA DE KETAMINA ENDOVENOSA PREVIA A LA ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES HISTERECTOMIZADAS".**

*Estimada Señora:*

La Dra. Marelsy Herminia Chiguala Mixán está invitando a Usted a participar en este estudio, por lo tanto requiere información para poder decidir su participación voluntaria:

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO:** La investigación tiene por objetivo determinar que un medicamento llamado Ketamina tiene un efecto importante en el control del dolor post operatorio en pacientes Histerectomizadas, también valorar el grado de satisfacción de la paciente en relación al manejo del dolor postoperatorio.

En este estudio se tomarán datos de un total de sesenta pacientes sometidas a histerectomía total en forma electiva en Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, las que se dividirán en dos grupos de treinta pacientes cada grupo.

**PROCEDIMIENTOS:** Se recibe a la paciente en sala de operaciones y se procede a realizar monitoreo no invasivo se graficarán sus signos vitales iniciales, posterior a ello se coloca una vía endovenosa en miembro superior con abocath 18.

La paciente que forma el grupo de investigación se le administrara una dosis única sub anestésica de un medicamento llamado Ketamina (dosis por kilo de peso ideal) quince minutos antes de iniciar la anestesia general.

Las pacientes que forman el grupo control recibirán una dosis endovenosa de cinco centímetros cúbicos de solución salina, quince minutos antes de iniciar la anestesia general.

Pasados los quince minutos se induce a anestesia general con medicamentos por vía endovenosa, se procede a la intubación endotraqueal y se mantiene la anestesia general con medicamentos vía inhalatoria.

Durante la cirugía se administrará tratamiento antibiótico, antiemético y tratamiento analgésico de carga (dosis por kilogramo de peso), al término de la cirugía se busca ventilación espontánea se aspiran secreciones y se extuba, en paralelo se inicia la infusión del tratamiento analgésico de mantenimiento (a dosis por kilogramo de peso).

Posteriormente se traslada a la paciente a la unidad de cuidados post anestésicos, y es en esta unidad donde se inicia el registro de los signos vitales y se recaba los datos acerca del dolor; inicialmente cada quince minutos hasta completar la hora, luego cada dos horas hasta completar las seis horas, finalmente cada seis horas hasta completar las veinticuatro horas.

Después de ello, a los catorce días del post operatorio nos comunicaremos con la paciente vía telefónica para registrar si presentó algún efecto adicional tipo: Pesadillas, Alucinaciones, Ansiedad.

**POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS:** No existen riesgos para su salud, ni tampoco se espera que usted presente alguna molestia debido a que recibirá dosis subanestésicas del fármaco en estudio, pero de darse el caso podría presentar Náuseas, Mareos, Sedación, Hipertensión, Taquicardia, Hipersalivación, Prurito. Si ello ocurriera el equipo investigador está totalmente capacitado para manejarlo y resolverlo.

**BENEFICIO:** De comprobarse el efecto analgésico postoperatorio del fármaco en estudio (ketamina), sería un gran aporte para el manejo del dolor postoperatorio, el que permitiría

elaborar posteriormente un protocolo con esta técnica analgésica

**CONFIDENCIALIDAD:** Los datos que Usted nos proporcione son confidenciales, solo lo saben usted y el entrevistador; las fichas con esa información son pasadas sin nombre a una base de datos en computadora. Los datos serán utilizados únicamente para esta investigación y serán eliminados una vez obtenidos los resultados.

**DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO:** En todo momento tiene el derecho a desistir de participar en este estudio, dado que es VOLUNTARIO, no existiendo ninguna sanción o problema porque Usted haya decidido que ya no quiere participar en el mismo.

**RESPONSABLE:** Para cualquier pregunta o aclaración, puede acudir a la investigadora principal médico anesthesiólogo Marelsy Herminia Chiguala Mixán (teléfono móvil 949557833).

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo ....., acepto voluntariamente formar parte de este estudio, habiendo leído todo el texto anterior y estando conforme, recibiendo una copia de este consentimiento.

Fecha: Chiclayo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201 \_\_\_\_\_

Firma de la Participante .....

Firma del Investigador .....

Firma de persona que toma el consentimiento .....