

ARTÍCULO ORIGINAL

Uso de antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica

Carlos Gilberto Nieto Monteagudo¹ , Osmany Cruz García^{1*} , Greter Nieto Martínez² , Lester Álvarez Hurtado¹ , Yassel Cruz Hernández³ , Marlon Cruz Hernández⁴ 

¹Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Policlínico Universitario “Chiqui Gómez Lubián”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Osmany Cruz García. osmanygc@infomed.sld.cu

Recibido: 12/01/2022 - Aprobado: 14/04/2022

RESUMEN

Introducción: la utilización de antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato ha mejorado la analgesia postoperatoria y disminuido los requerimientos de otros analgésicos.

Objetivo: evaluar la utilidad de los antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica.

Métodos: se realizó un estudio cuasi experimental en 100 pacientes sometidos a cirugía proctológica, los que se dividieron en dos grupos. El grupo K recibió analgesia postoperatoria con ketamina en bolo y en infusión y el grupo KS recibió ketamina y sulfato de magnesio en bolo y en infusión en las primeras 12 horas postquirúrgicas. Se evaluaron en el postoperatorio el comportamiento de la tensión arterial media, la frecuencia cardíaca, la saturación pulsátil de oxígeno, el nivel de sedación, la puntuación en la escala analógica visual para el dolor, los bolos suplementarios de analgesia de rescate y los efectos adversos.

Resultados: el comportamiento de la tensión arterial media fue más favorable en el grupo KS. El comportamiento de la frecuencia cardíaca, la saturación pulsátil de oxígeno, el nivel de sedación, la evaluación del dolor por la escala analógica visual, la analgesia de rescate y los efectos adversos fueron similares, estadísticamente, en ambos grupos, aunque con mejores resultados en el grupo KS.

Conclusiones: la ketamina y el sulfato de magnesio fueron útiles en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica y la asociación ketamina-sulfato de magnesio aportó mejores resultados.

Palabras clave: receptores N-Metil-D-Aspartato; ketamina; sulfato de magnesio; analgesia postoperatoria; cirugía proctológica

ABSTRACT

Introduction: the use of NMDA antagonist receptors has improved the postoperative analgesia, decreasing the requirements of other analgesics.

Objective: to evaluate the utility of the NMDA antagonist receptors for the postoperative analgesia in the proctologic surgery.

Methods: a quasi-experimental study was performed on 100 patients undergoing proctologic surgery, who were divided into two groups. The K group received postoperative analgesia with bolus and infusion ketamine and the KS group received bolus and infusion ketamine and magnesium sulfate in the first 12 hours after surgery. The behavior of mean arterial blood pressure, heart rate, pulsatile oxygen saturation, level of sedation, visual analog scale score for pain, supplemental boluses of rescue analgesia, and adverse effects were evaluated postoperatively.

Results: the behavior of the middle blood tension was better in the KS group. The behavior of the heart rate, oxygen saturation, sedation level, evaluation of the pain throughout the analogical visual scale, rescue analgesia and adverse effects were statistical similar in both groups although with better results in the KS group.

Conclusions: ketamine and magnesium sulfate were useful in the postoperative analgesia in the proctologic surgery and the association ketamine-magnesium sulfate gave better results.

Key words: N-Methyl aspartate antagonist receptors; ketamine; magnesium sulfate; postoperative analgesia; proctological surgery

INTRODUCCIÓN

La percepción del dolor es una experiencia personal, multidimensional, subjetiva, compleja y única para cada paciente. La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) lo define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, con lesión tisular real o potencial y descrito en términos de tal lesión".^(1,2)

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio es un reto muy importante en el ámbito quirúrgico, su control eficaz se ha convertido en una parte esencial de los cuidados perioperatorios porque existe evidencia de que su adecuado control no solo aumenta el confort y la satisfacción de los pacientes, sino que al mismo tiempo contribuye a disminuir la morbilidad postoperatoria y a reducir la estancia hospitalaria;⁽³⁾

sin embargo, en la actualidad, el dolor postoperatorio constituye un problema no resuelto, el 70% de los pacientes operados experimentan dolor severo y un 30% dolor moderado.⁽⁴⁾ Dadas las condiciones que anteceden, durante las últimas dos décadas se han producido avances considerables referentes al conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo, la farmacología de los analgésicos y el desarrollo de técnicas efectivas para disminuir su incidencia.^(5,6)

A partir de las alternativas farmacológicas actuales surgen la anestesia y la analgesia libres de opioides, que logran estabilidad hemodinámica y supresión de la respuesta simpática y analgesia, considerados pilares fundamentales de todo manejo anestésico y solo alcanzables en el pasado siglo con opiáceos.^(6,7)

Tal como se ha visto, la sola idea de una anestesia-analgesia libre de opiodes representa un cambio de paradigma porque las últimas generaciones de Especialistas en Anestesiología han concebido a los opioides como indispensables para alcanzar estas metas.^(7,8) Según informa la literatura entre los medicamentos utilizados para reemplazar a estos se encuentran la dexmedetomidina, la lidocaína, el sulfato de magnesio, la ketamina, el esmolol, los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol.^(9,10) Los antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), como el sulfato de magnesio y la

ketamina, han motivado a realizar nuevas técnicas analgésicas, con múltiples beneficios para el paciente, como la disminución de la intensidad del dolor en el postoperatorio inmediato, así como un menor número de efectos secundarios. El sulfato de magnesio ha sido utilizado para potencializar el bloqueo neuromuscular, disminuir el reflejo a la laringoscopia y manejar las crisis convulsivas en la eclampsia, la hemorragia subaracnoidea, el asma severa, la neuroprotección y la prevención de arritmias; también se ha valorado la influencia de este fármaco en la analgesia postoperatoria.^(10,11) Con el objetivo de evaluar la utilidad de los antagonistas de receptores NMDA en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica se realiza la presente investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasi experimental en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante el período comprendido de septiembre de 2016 a septiembre de 2018, para evaluar la utilidad de los antagonistas de receptores NMDA en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica.

El universo quedó conformado por los 327 pacientes intervenidos de cirugía proctológica en el lugar y período antes mencionado. La muestra estuvo constituida por 100 pacientes seleccionados por muestreo intencional no probabilístico que se asignaron a dos grupos de 50 pacientes cada uno y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes conformes con participar en la investigación y que dieron su aprobación a través del consentimiento informado.
- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 75 años con diagnóstico de enfermedad proctológica y estado físico I, II y III según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con contraindicaciones absolutas o relativas para realizar anestesia espinal
- Pacientes con contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de los fármacos programados a utilizar en el estudio
- Pacientes que hayan usado opiáceos en las últimas 24 horas
- Pacientes con trastornos mentales que impidan la evaluación del dolor.

Se evaluaron las variables edad, sexo, estado físico según la clasificación de la ASA, peso, tiempo quirúrgico, diagnóstico operatorio, tensión arterial media (TAM), frecuencia cardíaca (FC), saturación pulsátil de oxígeno (SpO₂), nivel de sedación, intensidad del dolor, analgesia de rescate y efectos adversos.

Procedimientos

Los pacientes se asignaron a cada uno de los grupos de tratamiento.

- Grupo K (n=50): este grupo quedó constituido por los pacientes sometidos a cirugía proctológica a los que se les administró ketamina como analgesia postoperatoria, en dosis inicial de 0,25mg/kg, en bolo

endovenoso, y se continuó con infusión a 0,2mg/kg/hora, inmediatamente tras la finalización de la intervención quirúrgica.

- Grupo KS (n=50): este grupo quedó constituido por los pacientes sometidos a cirugía proctológica a los que se les administró como analgesia postoperatoria ketamina asociada con sulfato de magnesio. La dosis inicial de ketamina fue de 0,125mg/kg y la infusión continua fue de 0,1mg/kg/hora, mientras que de sulfato de magnesio se administraron 15mg/kg en bolo y se continuó con infusión de 5mg/kg/hora, inmediatamente tras finalizar la intervención quirúrgica.

En la Sala de preoperatorio se canalizó una vena periférica con trocar 18G en cualquier brazo y se comenzó a administrar solución salina al 0,9% a 10ml/kg/h, además de la medicación preoperatoria, que consistió en midazolam a 0,03mg/kg, utilizando como dosis máxima 2,5mg y cefazolina 1g por vía endovenosa, 30 minutos antes de la intervención quirúrgica.

En el quirófano se procedió a la monitorización del paciente y se constataron la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, el electrocardiograma continuo, la tensión arterial no invasiva y la saturación de O₂ por pulsioximetría.

Posteriormente se realizó la técnica anestésica que consistió en anestesia espinal en el interespacio L4-L5 o L5-S1 (se utilizó un trocar Sprotte calibre 25G), se le administraron 50mg de lidocaína hiperbárica y se le mantuvo sentado por 15 minutos tras la administración del anestésico, para después colocarlo en posición de navaja sevillana para el procedimiento quirúrgico, y se le suministró O₂ por mascarilla facial a tres litros/minutos.

En el transoperatorio se realizó la monitorización de los parámetros hemodinámicos y respiratorios, con control de la tensión arterial no invasiva cada cinco minutos y monitorización continua de frecuencia cardíaca, electrocardiograma (EKG) y SpO₂. Al finalizar la intervención quirúrgica, en el quirófano, se inició inmediatamente el manejo del dolor postoperatorio con ketamina en el grupo K y ketamina más sulfato de magnesio en el grupo KS; posteriormente fueron trasladados a la Unidad de Cuidados postanestésicos (UCPA).

En la UCPA se registraron los valores de tensión arterial sistólica y diastólica cada 15 minutos en las primeras cuatro horas y después cada una hora por las restantes ocho. Se monitorizaron, de forma continua, la frecuencia cardíaca y la SpO₂ y, con fines investigativos, se tomaron los valores a la llegada a la UCPA y a las dos, a las cuatro, a las ocho y a las 12 horas.

Se evaluó la intensidad del dolor mediante la aplicación de la escala analógica visual (EAV), la que fue explicada a los pacientes en la Consulta preanestésica: el cero significaba ausencia de dolor y 10 el máximo dolor imaginable. El dolor fue evaluado de ausente (cero), leve (entre 1 y 3), moderado (entre 4 y 7) y severo (entre 8 y 10) a la llegada a la UCPA y a las dos, a las cuatro, a las ocho y a las 12 horas. El nivel de sedación fue medido en los mismos períodos de tiempo y se utilizó la siguiente escala:

1. Paciente ansioso, agitado, impaciente
2. Paciente cooperativo, orientado, tranquilo
3. Paciente somnoliento
4. Paciente dormido, fácilmente despertable
5. Paciente dormido, difícilmente despertable
6. Paciente dormido, no despertable.

Se valoró la necesidad de analgesia de rescate y se explicó a los pacientes que podían solicitar la aplicación de analgesia suplementaria, con ketamina en dosis de 0,1mg/kg a intervalo nunca menor de una hora y, como segundo rescate, diclofenaco de sodio, un ampulita de 75mg en 100ml de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, a durar 20 minutos, si el dolor, según la EAV, era moderado o severo (puntuación en la EAV ≥ 4).

Se determinó la presencia de efectos adversos relacionados con el uso de los antagonistas de receptores de NMDA.

Recolección de los datos

Las fuentes de información fueron la historia clínica general y la historia clínica anestésica, la información se incluyó en una planilla de recolección de datos en la que se archivó toda la información relacionada con el estudio.

La información se introdujo en una base de datos utilizando el Microsoft Office Excel 2010 y se procesó por medios y métodos computarizados.

Procesamiento de los datos

Se elaboró una base de datos automatizada en el programa estadístico SPSS 20.0 y se resumieron los datos en números absolutos y por cientos para las variables cualitativas y cuantitativas. Los resultados se representaron en tablas estadísticas y se determinaron distribuciones de frecuencia absolutas y relativas, expresadas en números absolutos y por ciento. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para comprobar diferencias entre las modalidades analgésicas y la de Friedman para determinar las diferencias en los parámetros hemodinámicos y respiratorios; se consideraron un nivel de confiabilidad del 95% y los resultados de los valores de la significación de las pruebas (p) se interpretaron de la siguiente forma: si $p \geq 0,05$ no existen diferencias estadísticas significativas, si $p < 0,05$ y $\geq 0,01$ existen diferencias estadísticas significativas y si $p < 0,01$ existen diferencias estadísticas muy significativas. Las tablas estadísticas, junto con la redacción del informe final, se realizaron mediante el editor de texto Word y Excel para Windows 7.

RESULTADOS

La Tabla 1 representa la caracterización estadística de las variables edad, peso y tiempo quirúrgico. La edad media en el grupo K fue 45,56 años y en el KS 46,16 años, el peso medio de los pacientes del grupo K estuvo en 64,52kg y en el KS en 67,66kg y el tiempo quirúrgico medio fue 28,62 minutos para el grupo K y 29,10 minutos para el KS. El análisis estadístico no reveló diferencias estadísticas significativas.

Tabla 1. Caracterización estadística de las variables edad, peso y tiempo quirúrgico

Variables	Grupo K		Grupo KS		p
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	45,56	12,18	46,16	12,98	0,812
Peso (Kg)	64,52	15,76	67,66	17,13	0,142
Tiempo Quirúrgico (min)	28,62	5,16	29,1	5,01	0,918

En cuanto a la distribución de los pacientes según el sexo, la clasificación de la ASA y los diagnósticos operatorios se observa una distribución similar entre ambos grupos; no hubo diferencias estadísticas significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el sexo, la clasificación de la ASA y el diagnóstico operatorio

Variables	Grupo K		Grupo KS		P
	No.	%	No.	%	
Sexo					
M	23	46	21	42	0,687
F	17	54	29	58	
ASA					
I	22	44	23	46	0,762
II	23	46	24	48	
III	5	10	10	6	
Diagnóstico					
Hemorroides	20	40	21	42	0,911
Fístula perianal	17	34	15	30	
Fisura anal	13	26	14	28	

El comportamiento de la TAM en el postoperatorio se representa en la Tabla 3. Se puede apreciar que, en los tiempos establecidos, este parámetro se comportó de forma estable en ambos grupos y que se encontraron cifras de TAM medias inferiores en los pacientes del grupo KS, en el que se pudieron demostrar diferencias estadísticas significativas a las cuatro horas y diferencias estadísticas muy significativas a las ocho y a las 12 horas.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el comportamiento de la tensión arterial media

TAM	Grupo K		Grupo KS		Total (Media ± DE)	P
	Media	DE	Media	DE		
Recuperación	88,66	4,93	88,15	4,83	88,40 ± 4,86	0,704
2 horas	90,08	4,65	89,01	4,95	89,54 ± 4,81	0,333
4 horas	91,02	5,30	88,61	5,06	89,80 ± 5,23	0,018
8 horas	93,1	4,87	88,91	4,83	90,98 ± 5,26	0,000
12 horas	97,27	4,31	88,75	4,48	92,99 ± 6,21	0,000

La frecuencia cardíaca siguió un comportamiento similar a la TAM y exhibió estabilidad en ambos grupos; se encontraron cifras inferiores en los pacientes del grupo KS (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el comportamiento de la frecuencia cardíaca

FC	Grupo K		Grupo KS		Total (Media ± DE)	P
	Media	DE	Media	DE		
Recuperación	73,02	2,88	72,39	2,71	72,20 ± 2,90	0,064
2 horas	73,22	3,47	72,47	2,64	72,74 ± 3,09	0,346
4 horas	73,29	2,99	71,94	2,86	72,48 ± 2,96	0,075
8 horas	73,18	3,64	72,27	2,74	72,82 ± 3,23	0,330
12 horas	73,5	2,97	72,08	2,76	73,13 ± 3,40	0,437

El comportamiento de la SpO₂ se caracterizó por una marcada estabilidad en ambos grupos, entre los que hubo una gran similitud clínica (Tabla 5); no existieron diferencias estadísticas significativas.

Tabla 5. Distribución de los pacientes según el comportamiento de la saturación pulsátil de oxígeno

SpO ₂	Grupo K		Grupo KS		Total (Media ± DE)	P
	Media	DE	Media	DE		
Recuperación	98,84	0,71	98,82	0,75	98,82 ± 0,73	0,973
2 horas	98,82	0,73	98,78	0,74	98,79 ± 0,72	0,677
4 horas	98,86	0,74	98,89	0,78	98,86 ± 0,76	0,959
8 horas	98,82	0,73	98,84	0,77	98,83 ± 0,74	0,932
12 horas	98,89	0,74	98,75	0,74	98,84 ± 0,74	0,405

Las puntuaciones medias del nivel de sedación y la interpretación del dolor según la EAV se representan en la Tabla 6. Todos los pacientes incluidos en el estudio estaban en el nivel 2 y 3 de la escala de sedación, lo que se corresponde con pacientes cooperativos, orientados y tranquilos para el nivel 2 y somnolientos para el nivel 3. En todos los momentos del estudio se pudo observar un nivel de sedación ligeramente superior en los pacientes del grupo K, pero no se demostró una asociación estadística significativa entre el nivel de sedación y el uso de antagonistas del receptor NMDA ($p > 0,05$). En relación con el dolor postoperatorio, a la llegada a la UCPA, el 100% de los pacientes de ambos grupos negaban la existencia de dolor y ubicaban esta condición en el nivel cero de la EAV. A las dos horas la interpretación del dolor fue igual en ambos grupos y en las horas cuatro, ocho y 12 se encuentran valores medios de la EAV siempre menores en el grupo KS, sin poder demostrar diferencias estadísticas significativas.

Tabla 6. Caracterización estadística del nivel de sedación y el dolor según EAV

Variables	Grupo K		Grupo KS		P
	Media	DE	Media	DE	
Sedación					
Recuperación	2,26	0,54	2,18	0,59	0,634
2 horas	2,22	0,57	2,16	0,6	0,544
4 horas	2,24	0,56	2,16	0,6	0,617
8 horas	2,18	0,59	2,16	0,6	0,790
12 horas	2,2	0,58	2,14	0,6	0,624
Dolor EAV					
Recuperación	0	0	0	0	-
2 horas	1,68	1,6	1,68	1,6	0,719
4 horas	2,16	1,34	2,08	1,37	0,628
8 horas	2,22	1,59	2,08	1,88	0,549
12 horas	2,3	2,19	2,08	2,02	0,586

La Tabla 7 representa la distribución de los pacientes según el número de bolos suplementarios recibidos para analgesia de rescate. En el grupo K 40 pacientes (80%) no recibieron bolos suplementarios, condición que cumplieron 42 pacientes (84%) en el grupo KS, seis pacientes (12%) del grupo K recibieron un bolo de analgesia suplementaria y cuatro (8%) admitieron dos bolos y en el grupo KS cuatro pacientes recibieron un bolo de analgesia de rescate e igual número dos, para un 8% respectivamente. Al comparar estadísticamente

ambos grupos, en relación al número de bolos suplementarios utilizados, no se demostraron diferencias estadísticas significativas ($p=0,799$).

Tabla 7. Distribución de los pacientes según requerimientos de analgesia de rescate

Analgesia de rescate (bolos suplementarios)	Grupo K		Grupo KS		p
	No.	%	No.	%	
0	40	80	42	84	0,799
1	6	12	4	8	
2	4	8	4	8	

Los efectos adversos atribuibles al uso de los antagonistas de los receptores NMDA se presentan en la Tabla 8. En el grupo K se informaron dos pacientes que padecieron hipertensión arterial, dos taquicardia, tres náuseas y vómitos postoperatorios, dos enfermos presentaron excitación y uno alucinaciones; 44 no presentaron efectos adversos. En el grupo KS dos experimentaron hipertensión arterial, dos taquicardia, dos náuseas y vómitos postoperatorios, uno excitación y uno afectado con alucinaciones; 45 no tuvieron efectos adversos. Al comparar la utilización de la ketamina con la asociación de este fármaco al sulfato de magnesio y relacionarlo con la aparición de efectos adversos no se demostraron diferencias estadísticas significativas ($p=0,749$).

Tabla 8. Distribución de los pacientes según la aparición de efectos adversos

Efectos adversos	Grupo K		Grupo KS		p
	No.	%	No.	%	
NVPO	3	6	2	4	0,749
HTA	2	4	2	4	
Taquicardia	2	4	2	4	
Excitación	2	4	1	2	
Alucinaciones	1	2	1	2	
Sin efectos adversos	44	88	45	90	
Con efectos adversos	6	12	5	10	

DISCUSIÓN

En esta investigación las variables edad, sexo, peso, clasificación del estado físico según la ASA, tiempo quirúrgico y diagnósticos operatorios fueron similares estadísticamente, por lo que se puede afirmar que ambos grupos son homogéneos.

Los cambios cardiovasculares que se producen en el período postoperatorio están relacionados con la activación del sistema simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona como parte de la respuesta neuroendocrina a la agresión. Los principales desencadenantes de estos cambios son el dolor postoperatorio, la ansiedad, la hipoxia, la hipercapnia, la hipovolemia, la acidosis y la hipotermia.⁽¹²⁾

Las respuestas reflejas supra segmentarias contribuyen a aumentar el tono simpático general, lo que da lugar a un mayor consumo de oxígeno, a hiperventilación y al aumento de la secreción de hormonas catabólicas como las catecolaminas, el cortisol, la ACTH, la ADH, el glucagón, la renina, la angiotensina y la aldosterona y se frena la producción de hormonas anabólicas como la insulina y la testosterona.⁽¹²⁾

La liberación de catecolaminas de las terminales nerviosas simpáticas y de la médula suprarrenal, la liberación de cortisol y de aldosterona de la corteza suprarrenal, la liberación de ADH del hipotálamo y la activación del sistema renina-angiotensina desencadenan los efectos cardiovasculares atribuibles al dolor. Estas hormonas tienen efectos directos sobre el miocardio y la vasculatura e incrementan la retención de agua y sodio, lo que confiere una enorme carga al sistema cardiovascular.⁽¹²⁾

La angiotensina II causa vasoconstricción generalizada, mientras que las catecolaminas aumentan la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular sistémica. La liberación simpático-adrenal de catecolaminas y los efectos de la angiotensina pueden producir hipertensión arterial, taquicardia y arritmias.⁽¹²⁾

La ketamina interactúa con el receptor NMDA, produce un antagonismo no competitivo e inhibe la actividad del glutamato, considerado un neurotransmisor excitatorio que bloquea la producción de óxido nítrico e inhibe la liberación intracelular de GMP_c.⁽¹³⁾

Tras la introducción de la ketamina en la práctica clínica, en el momento de pensar en su elección para su uso en anestesia, aparecieron cuatro preocupaciones fundamentales dependientes de su farmacocinética y su farmacodinamia:⁽¹⁴⁾

- Efectos hemodinámicos como hipertensión arterial y taquicardia
- Efectos sobre el sistema nervioso central, particularmente el aumento de la presión intracraneana
- La calidad del despertar, fundamentalmente por los efectos psicotrópicos acompañantes
- Su uso como droga recreativa.

La forma de utilización, al manejar la ketamina en dosis subanestésica, ha permitido el resurgir de este fármaco, condición que ha estado relacionada con la desaparición de sus efectos más desagradables.

La ketamina en dosis bajas ha demostrado su utilidad en anestesia, en las Unidades de Cuidados Intensivos y en el tratamiento del dolor agudo y crónico y esto ha permitido estudiar y destacar interesantes propiedades de este versátil fármaco:^(14,15)

- Disminución de la adhesión de leucocitos y plaquetas
- Antagonismo no competitivo de los receptores NMDA
- Reducción de la liberación presináptica de glutamato y aspartato
- Antagonismo de los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina
- Inhibición de la formación de factor de crecimiento neural
- Inhibición de la formación de óxido nítrico
- Disminuye la recaptación de catecolaminas
- Disminuye la activación de los granulocitos
- Supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias
- Inhibición de reflejos polisinápticos espinales
- Efecto discutido sobre los receptores GABA.

La ketamina tiene su ventana terapéutica, solo que esa ventana, a diferentes concentraciones, pondrá de manifiesto diferentes efectos, los que transitan por cuatro zonas diferentes:⁽¹⁴⁾

- Zona muda o sin efecto (concentración plasmática menor de 0,1mcg/ml)
- Zona de analgesia o de efecto pseudonarcótico (concentración plasmática entre 0,1 y 0,35mcg/ml)
- Zona de anestesia disociativa (concentración plasmática entre 0,36 y 0,49mcg/ml)
- Zona de saturación y aparición de efectos adversos (concentración plasmática de 0,5mcg/ml en adelante).

En este estudio no se encontró que la ketamina, en las dosis utilizadas, se asociara a efectos hiperdinámicos cardiovasculares, hubo una tendencia a la estabilidad y a la normalidad clínica de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que se explica por el efecto analgésico obtenido. Las dosis de ketamina administradas se encuentran en el rango de analgésicas, por lo que las concentraciones plasmáticas alcanzadas a partir de esta dosificación se enmarcan entre 0,1 y 0,35mcg/ml, las que se sitúan en la ventana terapéutica analgésica o la zona de analgesia, en la que son escasos los efectos adversos derivados de la administración de este fármaco. Los efectos cardiovasculares clínicamente significativos relacionados con la ketamina se obtienen con dosis mayores, para las que se alcanzan concentraciones plasmáticas superiores a 0,35mcg/ml y se consiguen efectos disociativos, hemodinámicos y neurológicos de significación.

La ketamina demostró sus excelentes posibilidades en la analgesia postoperatoria porque, además de aportar un adecuado control del dolor postoperatorio, su utilización se acompañó de escasos efectos colaterales. Varios autores^(16,17,18,19) informan resultados formidables con ketamina en la analgesia postoperatoria; otros⁽²⁰⁾ señalan una buena analgesia postoperatoria cuando utilizan ketamina, pero informan una elevada incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios y otro⁽²¹⁾ hace referencia a la utilidad de la ketamina para el dolor postoperatorio solo cuando es utilizada de forma preventiva.

El magnesio es un bloqueador de los canales de calcio y se le reconoce como un regulador del calcio intracelular. El mecanismo analgésico del magnesio no es totalmente comprendido, pero se piensa que la regulación del calcio y el bloqueo del receptor NMDA juegan un papel fundamental. Una posible explicación en los efectos analgésicos del magnesio radica en el antagonismo fisiológico del calcio a través del bloqueo de los receptores NMDA. Este receptor está involucrado en la transmisión del dolor y la habilidad del magnesio para bloquearlo ha creado interés por su uso potencial en el tratamiento del dolor perioperatorio. El glutamato es un neurotransmisor que facilita las señales de la transmisión nociceptiva en el dolor agudo y crónico. En la transmisión del dolor el glutamato se une al receptor NMDA, lo activa y permite el flujo subsecuente de calcio y la consiguiente despolarización de la membrana. Los impulsos nociceptivos son transmitidos desde el asta dorsal de la médula espinal a través de las vías ascendentes al cerebro, en el que se percibe el dolor.⁽²²⁾

La ketamina, junto al magnesio, ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento del dolor postoperatorio, en la reducción del uso de opioides postoperatorios y en el control de la hiperalgesia y la tolerancia inducidas por los opiáceos.⁽²²⁾

Otra razón para el uso del magnesio es que la elevación de sus concentraciones extracelulares inhibe la respuesta inflamatoria por reducción de las citoquinas inflamatorias. A través del antagonismo fisiológico del ion calcio, el bloqueo no competitivo del receptor NMDA y la inhibición de la respuesta inflamatoria por reducción de las citoquinas proinflamatorias se considera que el magnesio limita la percepción y la duración del dolor.⁽²²⁾

La utilización de los antagonistas del receptor NMDA ha demostrado su utilidad en la analgesia postoperatoria y, en este sentido, el sulfato de magnesio ha sido un coadyuvante que ha aportado excelentes resultados.^(23,24,25,26)

En el presente artículo no se registraron incrementos significativos de la TAM y la FC en los dos grupos de estudio, lo que se explica por los niveles de las puntuaciones obtenidas en la EAV, las que fueron predominantemente bajas, lo que se traduce en un adecuado alivio del dolor postoperatorio en la cirugía proctológica y en un excelente control de la respuesta simpática desencadenada por el dolor.

La ketamina y el sulfato de magnesio en las dosis utilizadas en este estudio no producen efectos depresivos respiratorios, de ahí la estabilidad en el comportamiento de la SpO₂.

La tolerancia a los opiáceos es un tema de controversia y los mecanismos moleculares implicados no han sido esclarecidos en su totalidad, aunque en este fenómeno se involucran diversos sistemas. Uno de los más acertados implica a los receptores NMDA y se ha sugerido que tanto la hiperalgesia consecutiva a una agresión tisular como la aparición de la tolerancia aguda a opiáceos implican la activación del receptor NMDA, lo que puede generar cambios en la neuroplasticidad del sistema nervioso central, englobados sobre el concepto de señalización central. Ambos fenómenos, hiperalgesia y tolerancia, comparten la activación de los mismos receptores, lo que implica que los antagonistas de los receptores NMDA como ketamina y sulfato de magnesio podrían prevenir estos fenómenos e intensificar la analgesia producida por opioides.⁽²⁷⁾

En esta investigación no fue necesaria la utilización de opioides para el dolor postoperatorio y las dosis de analgesia de rescate fueron reducidas, lo que demostró la utilidad de los antagonistas de los receptores NMDA en la analgesia postoperatoria. Una investigación demuestra la disminución del consumo de analgésicos postoperatorios tras la administración perioperatoria de ketamina y ratifica su utilidad en la prevención del dolor crónico postquirúrgico.⁽²⁸⁾

La incorporación del sulfato de magnesio al protocolo de tratamiento del dolor postoperatorio posibilitó la utilización de la mitad de la dosis de ketamina y, aunque sin diferencias estadísticas significativas, los resultados fueron más favorables en el grupo KS.

La combinación de ketamina y sulfato de magnesio puede describirse como una interacción sinérgica, en la que se alcanzaron los objetivos analgésicos con un comportamiento hemodinámico mejor y menor incidencia de efectos colaterales.

Los efectos adversos fueron escasos en ambos grupos y se considera que las dosis utilizadas y el modo de administración de los fármacos fueron factores determinantes en los resultados alcanzados.

El sulfato de magnesio, un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, demostró ser un coadyuvante efectivo cuando fue utilizado junto a la ketamina en el alivio del dolor postoperatorio.

CONCLUSIONES

La ketamina como analgésico único y asociada al sulfato de magnesio demostró su utilidad en la analgesia postoperatoria de la cirugía proctológica y aportó una adecuada estabilidad hemodinámica y respiratoria, niveles adecuados de sedación, puntuaciones bajas en la EAV, poca necesidad de analgesia de rescate y escasos efectos adversos. La asociación ketamina-sulfato de magnesio aportó mejores resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McIntyre MK, Clifford JL, Maani CV, Burmeister DM. Progress of clinical practice on the management of burn-associated pain: Lessons from animal models. *Burns* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];42(6):1161-1162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906668>. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.01.023>
2. Chang YC, Liu CL, Liu TP, Yang PS, Chen MJ, Cheng SP. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on acute and chronic pain after breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Pract* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];17(3):336-343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913591>. <https://doi.org/10.1111/papr.12442>
3. Garduño López AL, Nuche Cabrera E, Monroy Álvarez C. Dolor postoperatorio: optimización del manejo en el contexto perioperatorio. *Rev Mex Anestesiol* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];39(Supl 1):16-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66128>
4. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia postoperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];64(8):467-471. Disponible en: <https://medes.com/publication/124011>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.006>
5. Johnson S, Coxon M. Sound can enhance the analgesic effect of virtual reality. *R Soc Open Sci* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];3(3):150567. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821257/>. <https://doi.org/10.1098/rsos.150567>
6. Lin HQ, Jia DL. Effect of preemptive ketamine administration on postoperative visceral pain after gynecological laparoscopic surgery. *Med Sci* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];36(4):584-587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465337>. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1629-0>
7. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];152(7):691-697. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564673>. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
8. Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];64(8):427-430. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion->

- [344-articulo-anestesia-libre-opioides-un-cambio-S0034935617300695.
https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004](https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004)
9. Chávez Díaz IF, Nava López JA. Anestesia libre de opioides. La reivindicación de los «adyuvantes». Rev Mex Anestesiol [Internet]. 2015 [citado 31/01/2020];38(Supl 1):S310-S313. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151cc.pdf>
 10. Mugabure Bujedo B, González Santos S, Uria Azpiazu A, Conejero Morga G, González Jorrín N. Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2018 [citado 31/01/2020];25(5):278-290. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n5/1134-8046-dolor-25-05-00278.pdf>.
<https://doi.org/10.20986/resed.2018.3663/2018>
 11. De Oliveira GS, Castro Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology [Internet]. 2013 [citado 31/01/2020];119(1):178-190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669270>.
<https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318297630d>
 12. Nieto Monteagudo CG, Ramírez Méndez M. Respuesta fisiológica al trauma. En: Caballero López A. Terapia Intensiva. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 1656-1667.
 13. Chenge Said J, Campeñacho Asencio MA, Castellanos Acuña MJ. Nuevos usos de la vieja amiga: ketamina. Rev Mex Anestesiol [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];39(Supl 1):S262-S264. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas161cm.pdf>
 14. Navarrete Zuazo VM. La alternativa de la ketamina. Rev Mex Anestesiol [Internet]. 2014 [citado 31/01/2020];37(Supl 1):S243-S250. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141bn.pdf>
 15. Navarrete Zuazo VM, Flores Vargas D, Meneses Rodríguez R. Variante de cálculo de infusión de ketamina en la TIVA manual. Rev Cuba Anestesiol Reanim [Internet]. 2018 [citado 31/01/2020];17(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v17n3/scar03318.pdf>
 16. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];96(51):e-9147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758145/>.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009147>
 17. Lee J, Park HP, Jeong MH, Son JD, Kim HC. Efficacy of ketamine for postoperative pain following robotic thyroidectomy: A prospective randomized study. J Int Med Res [Internet]. 2018 [citado 31/01/2020];46(3):1109-1120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972244/>.
<https://doi.org/10.1177/0300060517734679>
 18. Allen CA, Ivester JR. Low-dose ketamine for postoperative pain management. J Perianesth Nurs [Internet]. 2018 [citado 31/01/2020];33(4):389-398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077280>.
<https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.12.009>
 19. Stuit D, O'Sullivan C. Ketamine as part of a multimodal approach to postoperative pain management. AANA J [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];85(5):368-374. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566538/>
 20. Yetim M, Tekindur S, Eyi YE. Low-dose ketamine infusion for managing acute pain. Am J Emerg Med [Internet]. 2015 [citado 31/01/2020];33(9):1318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050558>.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.04.079>
 21. Jain R, Kochhar N. Influence of difference in timing of perioperative administration of low-dose ketamina on postoperative analgesia. Anesth Essays Res [Internet].

- 2017 [citado 31/01/2020];11(2):406-410. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490118/>.
<https://doi.org/10.4103/0259-1162.194538>
22. Castro J, Cooney MF. Intravenous magnesium in the management of postoperative pain. *J Perianesth Nurs* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];32(1):72-76. Disponible en: [https://www.jopan.org/article/S1089-9472\(16\)30418-X/fulltext](https://www.jopan.org/article/S1089-9472(16)30418-X/fulltext).
<https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.11.007>
23. Taheri A, Haryalchi K, Ghanaie MM, Arejan NH. Effect of low-dose (single dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia. *Anesthesiol Res Pract* [Internet]. 2015 [citado 31/01/2020];2015:306145. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330950/>.
<https://doi.org/10.1155/2015/306145>
24. Ghaffaripour S, Mahmoudi H, Eghbal H, Rahimi A. The effect of intravenous magnesium sulfate on post-operative analgesia during laminectomy. *Cureus* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];8(6):e626. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934929/>.
<https://doi.org/10.7759/cureus.626>
25. Shah PN, Dhengle Y. Magnesium sulfate for postoperative analgesia after surgery under spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];54(2):62-64. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875459715300163>.
<https://doi.org/10.1016/j.aat.2016.06.003>
26. Shin HJ, Kim EY, Na HS, Kim TK, Kim MH, Do SH. Magnesium sulphate attenuates acute postoperative pain and increased pain intensity after surgical injury in staged bilateral total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* [Internet]. 2016 [citado 31/01/2020];117(4):497-503. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000709121730171X>.
<https://doi.org/10.1093/bja/aew227>
27. Soto Otero Y, Nodal Ortega J. Analgesia multimodal en pacientes histerectomizadas por vía videolaparoscópica. *Panorama. Cuba y Salud* [Internet]. 2018 [citado 31/01/2020];13(2):33-39. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcs182e.pdf>
28. Schug SA, Peyton P. Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKET trial. *Br J Pain* [Internet]. 2017 [citado 31/01/2020];11(4):166-168. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661694/>.
<https://doi.org/10.1177/2049463717736076>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

CGNM, OCG: conceptualización, análisis formal, metodología, investigación, supervisión, validación, visualización, redacción (revisión y edición).

GENM: Investigación, aplicación de instrumentos.

LAH, YCM, MCH: curación de datos, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).