

## Efectividad del uso de la ketamina como analgesia en pacientes sometidos a cirugía de colon

*Effectiveness of the use of ketamine as analgesia in patients undergoing colon surgery*

Shemanet García Cid<sup>1</sup> Irina Veloz Gómez<sup>2</sup>

Norys Quintana Santos<sup>3</sup> Alejandro Valdés Torres<sup>4</sup>

Niury Sunderland Tallón<sup>5\*</sup>

### Resumen

*El dolor postoperatorio no tratado prolonga la respuesta al stress de la cirugía y por lo tanto tiene efectos deletéreos sobre la función cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, neuroendocrina, metabólica, renal e inmunológica. Además, aumenta la morbimortalidad postoperatoria y puede causar síndromes dolorosos postquirúrgicos persistentes. El objetivo de este trabajo fue evaluar el uso de la ketamina como analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de colon, ingresados en el servicio de cirugía del hospital Morón. Se realizó un estudio cuasi experimental, en el cual la muestra quedo conformada por 49 pacientes programados para dicho tipo de cirugía en el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018. Los mismos fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos, donde al grupo experimento se le administró el medicamento. Quedó demostrado que la administración en el postoperatorio de ketamina en infusión continua reduce la intensidad del dolor postoperatorio, prolonga el tiempo de requerimientos de analgesia de rescate, disminuye la cantidad de analgesia suplementaria y los efectos adversos.*

**Palabras clave:** Analgesia postoperatoria; ketamina; dolor.

### Abstract

*Untreated postoperative pain prolongs the response to surgery stress and therefore has deleterious effects on cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neuroendocrine, metabolic, renal and immune function. In addition, it increases postoperative morbidity and mortality and can cause persistent postoperative pain syndromes. The objective of this work was to evaluate the use of ketamine as postoperative analgesia in patients undergoing colon surgery admitted to the surgery service of the Morón hospital. A quasi-experimental study was carried out, in which the sample was made up of 49 patients scheduled for this type of surgery in the period from January 2016 to January 2018. They were randomly divided into two groups, where the group experiment was administered the drug. It was demonstrated that the postoperative administration of ketamine in continuous infusion reduces the intensity of postoperative pain, prolongs the time of rescue analgesia requirements, decreases the amount of supplementary analgesia and the adverse effects.*

**Keywords:** Postoperative analgesia; ketamine; pain.

\*Dirección para correspondencia: [niury@infomed.sld.cu](mailto:niury@infomed.sld.cu)

Artículo recibido el 12-12-2019 Artículo aceptado el 23-04-2020 Artículo publicado el 15-05-2020

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

### Introducción

Aunque existen diversas causas de dolor agudo, el dolor postoperatorio es sin duda uno de los más frecuentes. La mayoría de los hombres son intervenidos quirúrgicamente a lo largo de su vida, y evidencias multicéntricas reflejan que entre el 50-70 % sufren grados variables de dolor postoperatorio, que en muchos casos es el peor que ha experimentado<sup>1-3</sup>. Se trata de un tipo especial de dolor agudo de gran repercusión en el área de salud, pues afecta tanto a los pacientes quirúrgicos que lo padecen, la familia que sufre junto al paciente, como a los médicos y personal de enfermería que debe ejecutar las acciones médicas para su tratamiento e instituciones involucradas<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Provincial General Docente "Roberto Rodríguez", Morón, Ciego de Ávila, Cuba

<sup>2</sup> Hospital Provincial General Docente "Roberto Rodríguez", Morón, Ciego de Ávila, Cuba

<sup>3</sup> Hospital Provincial General Docente "Roberto Rodríguez", Morón, Ciego de Ávila, Cuba

<sup>4</sup> Hospital Provincial General Docente "Roberto Rodríguez", Morón, Ciego de Ávila, Cuba

<sup>5</sup> Facultad de Ciencias Médicas Morón, Morón, Ciego de Ávila, Cuba

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio: el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y el segundo por la liberación de sustancias halógenas capaces de activar y sensibilizar los nociceptores<sup>5</sup>.

Junto con el fenómeno de sensibilización periférica, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, y es a lo que se denomina fenómeno de Wind-up. Esta sensibilización central se produce por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación de glutamato; entre otras sustancias<sup>6,7</sup>.

La importancia de los receptores N-metil-D-aspartato ha sido repetidamente demostrada en este proceso. Estos receptores están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, desarrollo y plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos. Estos receptores están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso). La ketamina es un antagonista no competitivo de dichos receptores<sup>8</sup>.

En el Hospital Docente Roberto Rodríguez Fernández del municipio de Morón, provincia Ciego de Ávila, la cirugía de colon, tanto electiva como de urgencia, es un proceder frecuente, desde el año 2014 y hasta enero del 2018 se realizaron 49. El control efectivo del dolor postoperatorio requiere flexibilidad y ajuste a las necesidades particulares de cada paciente. A pesar de la utilización de tratamientos convencionales para el tratamiento del dolor postoperatorio, su control en este tipo de cirugía en dicha instalación hospitalaria no es el deseado.

Teniendo en cuenta que es preferible evitar el dolor o tratarlo tempranamente que intentar controlarlo cuando se ha instaurado por completo y es de gran intensidad, estaría justificado, al menos teóricamente, un agresivo control del dolor en el postoperatorio. Consecuentemente produciría una mayor satisfacción del paciente con la atención recibida, menor aparición de complicaciones, menor estadía en el hospital y disminución de los costes.

En Morón no existe experiencia en la utilización de la ketamina endovenosa en infusión continua a bajas dosis para la cirugía de colon. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue evaluar el uso de ketamina como analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de colon ingresados en el servicio de cirugía del Hospital General Universitario Roberto Rodríguez Fernández de Morón, Ciego de Ávila, en el período de enero del 2014 a enero del 2018.

## Metodología

La investigación fue de tipo cuasi experimental. El universo de estudio y la muestra coincidieron, y quedaron conformadas por 49 pacientes provenientes de cirugía de colon electivo en el período comprendido de enero de 2014 a enero de 2018. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos, un grupo I (experimental) con 23 pacientes a los cuales se les administro ketamina y un grupo II (control) con 26 pacientes a los cuales se les administró solución salina al 0,9 %.

Como criterios de inclusión se manejó pacientes programados para cirugía de colon electiva. Mientras que, los criterios de exclusión fueron pacientes que se negaron a participar en la investigación, contraindicación de los fármacos usados durante la ejecución del proyecto y pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas que le impidiera responder al interrogatorio.

Las variables de estudio fueron edad, sexo, tiempo quirúrgico, antecedentes patológicos personales, intensidad del dolor postquirúrgico, tiempo de requerimiento de la primera dosis de analgesia de rescate, cantidad de dosis de analgesia de rescate, reacciones adversas.

### ***Preoperatorio inmediato***

En la sala de preoperatorio se verificaron los criterios de inclusión. A todos los pacientes se les canalizó una vía venosa periférica con trocar 18G y se les administró diclofenaco de sodio 75 mg en 200 ml de dextrosa 5 % a durar 30 minutos y midazolam 01 mg/kg IV.

### ***Inducción***

Se preoxigenaron todos los pacientes con oxígeno al 100 %. La inducción se llevó a cabo con midazolam (0,1 mg/kg IV), fentanilo (5 µg/kg IV), propofol (2 mg/kg IV) y vecuronio (0,1 mg/kg). La vía aérea se abordó mediante intubación endotraqueal.

### ***Mantenimiento de la anestesia***

El mantenimiento de la anestesia se realizó con midazolam, fentanilo y vecuronio a ¼ de la dosis inicial, según demanda. La ventilación se garantizó con la máquina de anestesia Fabius de la cual también se obtuvo el valor de presión de insuflación. El volumen corriente se calculó a 8 ml/kg de peso según el sexo y frecuencia respiratoria de 12 a 14 respiraciones por minuto. La mezcla de gases consistió en oxígeno y aire ambiental.

- Grupo I: Después de la inducción de la anestesia se administró un bolo de ketamina de 0,2 mg/kg IV, seguido de una infusión continua del mismo agente a una velocidad de infusión de 0,2 ml/kg/h (0,2 mg/kg/h) por 24 horas. La solución se preparó en cloruro de sodio 0,9 % a razón de 1 mg/ml.
- Grupo II: Al finalizar la inducción se inició la infusión de solución salina 0,9 %, también a 0,2 ml/kg/h por 24 horas.

### **Monitorización**

La monitorización durante la cirugía se realizó mediante el monitor DOCTUS VII. Se registró la frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva (PANI) y pulsioximetría (SO<sub>2</sub>).

### **Postoperatorio**

Al finalizar la cirugía, los pacientes fueron trasladados a la sala de postoperatorio donde continuaron monitorizados y bajo la supervisión por personal calificado (anestesiólogo y enfermera) por 24 horas. Una vez recuperados de la anestesia se procedió a medir de intensidad del dolor postoperatorio.

Se estableció como criterio de recuperación cuando el paciente se encontraba consciente, respondía al interrogatorio con palabras, orientado en espacio, tiempo y persona.

Se consideró como analgesia postoperatoria efectiva cuando la intensidad del dolor según la escala visual analógica (EVA) fue menor de 4, la cual valora desde 0 hasta 10; aplicada a las horas 1, 6, 12 y 24 en la sala de recuperación. Se calculó el promedio del valor de la misma por grupos en los horarios preestablecidos.

Para valores de EVA > 4 se administró tramadol 1 mg/kg IV en 100 de solución salina 0,9 % a durar 20 minutos. El tiempo de requerimientos de analgésico de rescate se estableció desde que finalizó la cirugía hasta que se encontró el valor de EVA antes mencionado. Se tuvo en cuenta el número de dosis de analgesia suplementaria en cada grupo, las cuales se administraron en un intervalo no menor 6 horas entre ellas.

Los datos se codificaron y registraron en una base de datos creada en el programa Excel XP 2007. Se calcularon las frecuencias y porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas y cuantitativas. Se aplicó el test de  $\chi^2$  para comparar medias y proporciones; el nivel de significación estadística fue de  $p \leq 0,05$ .

## **Resultados y discusión**

En la Tabla 1 se relaciona la edad de los pacientes, como puede observarse el grupo mayor de 60 años fue el más frecuente en ambos grupos con un 43,5 y 46,2 %; respectivamente.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad

Edad	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
18-29	3	13	2	7,6
30-44	4	17,4	4	15,4
45-59	6	26,1	8	30,8
60 y más	10	43,5	12	46,2
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Se ha reportado que 60 años es la edad más frecuente para este tipo de enfermedad, y que la edad promedio es de 63,7 años<sup>9</sup>. También se encontró la máxima incidencia de la afección entre los 60 y 79 años de edad y menos de 20 % en menores de 50 años<sup>10</sup>, corroborado por otros autores<sup>11</sup>. Esta patología suele presentarse entre la quinta y séptima década de la vida, pues solo en un pequeño porcentaje se detecta antes de la cuarta, habitualmente en el contexto de formas hereditarias.

En Cuba, la incidencia es de 31 casos por cada 100 000 hombres y 21 por cada 100 000 mujeres, considerándose la segunda patología más común en ambos sexos, similar a lo informado por otros estudios<sup>12,13</sup>, sin embargo, en este estudio prevaleció el sexo femenino.

La Tabla 2 muestra los pacientes según el sexo, donde se encontró que el sexo femenino presentó mayor incidencia en ambos grupos con un 65,2 y 61,5 %; respectivamente.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según sexo

Sexo	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Femenino	15	65,2	16	61,5
Masculino	8	34,8	10	38,5
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

En la Tabla 3 se representa la distribución de pacientes según las enfermedades asociadas. En ella se aprecia que hubo un predominio de la HTA representada por 26,0 % en el grupo I y 34,6 % en el grupo II, consecutivamente estuvieron la diabetes mellitus y enfermedades respiratorias.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según antecedentes patológicos personales (APP)

APP	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
HTA controlada	6	26,0	9	34,6
Cardiopatía isquémica	1	4,3	1	3,9
Insuficiencia vascular periférica	-	-	1	3,9
EPOC	2	8,8	1	3,9
Asma bronquial	1	4,3	2	8,8
Diabetes mellitus	2	8,8	3	11,4
Sin enfermedades asociadas	11	47,8	9	34,6
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

En relación a las enfermedades asociadas las frecuentes fueron las cardiovasculares (HTA), lo cual coincide con lo publicado en el Anuario de Estadísticas de la Salud en Cuba<sup>14</sup>.

La ketamina puede producir antinocicepción mediada por diversos mecanismos, antagonismo con los receptores NMDA, interacción con receptores opioides a nivel espinal y activación de vías monoaminérgicas descendentes inhibitorias del dolor. Se ha demostrado su capacidad para potenciar la analgesia inducida por opiáceos, reducir la hiperalgesia y prevenir la tolerancia inducida por estos. Se afirma que la analgesia es mayor para el dolor somático que para el visceral<sup>15</sup>.

En un ensayo clínico en cirugía colorrectal no laparoscópica<sup>16</sup> se observó que los pacientes tratados con fentanilo intraoperatorio a dosis entre 7,26 µg/kg y 10 µg/kg presentaron hiperalgesia, definida como mayor puntuación de la EVA entre 4 y 24 h del postoperatorio, fenómeno que se previene con la administración de ketamina.

Del metanálisis sobre el uso de ketamina durante el perioperatorio para el manejo del dolor postoperatorio en niños, se concluyó que se asocia a una disminución de la intensidad del dolor en la unidad de cuidados postanestésicos y del consumo de analgésicos no opioides<sup>17</sup>.

La Tabla 4 refleja la evolución de la intensidad del dolor postoperatorio. En ella se aprecia que la misma fue superior en los pacientes del Grupo II. Al realizar un análisis detallado en los horarios establecidos, se vio que desde la primera hora existieron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de ambos grupos ( $p \leq 0,05$ ).

Con respecto al tiempo de requerimiento de analgésicos de rescate mostrado en la Tabla 5, se puede observar que en los pacientes del grupo II este fue superior desde la primera hora, diferencia estadísticamente significativa, con valores de 13,1 % para el grupo I y 61,5 % para el grupo II.

La dosis y el momento óptimo para la administración de la ketamina es motivo de controversias<sup>18</sup>. Se considera que bajas dosis de ketamina, inferiores a 1 mg/kg en bolos IV o de 20 µg/kg/min en infusión continua, previenen la tolerancia a los opioides y sensibilización al dolor<sup>19</sup>. Resultados similares<sup>20</sup> se informaron al utilizar dosis de 0,15 mg/kg de ketamina IV y a continuación 2 µg/kg/min en cirugía renal.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según intensidad del dolor postoperatorio

Intensidad del dolor postoperatorio	Grupo I		Grupo II	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
1 <sup>era</sup> hora	2,4	1,1	3,7	1,8*
6 <sup>ta</sup> hora	3,8	1,3	6,3	1,5*
12 <sup>ma</sup> hora	4,3	1,2	5,7	1,1*
24 <sup>ta</sup> hora	5,1	1,1	6,3	0,9*

Tabla 5. Distribución de los pacientes según tiempo de requerimiento de la primera dosis de analgésicos de rescate

Tiempo de requerimiento de la primera dosis de analgésicos de rescate (h)	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
1	3	13,1	16	61,5
6	5	21,7	10	38,5
12	7	30,4	-	-
24	8	34,8	-	-
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

En otro trabajo<sup>21</sup> se evaluó el efecto de la administración de ketamina en el consumo postoperatorio de morfina, reducción del dolor, y efectos adversos de la ketamina en la cirugía abdominal mayor. Como resultado se tuvo que el consumo acumulativo de morfina 24 horas después del proceder anestésico quirúrgico fue significativamente menor en el grupo que recibió ketamina intraoperatoria y postoperatoria 48 horas después de la cirugía (2 µg/kg/min después de un bolo de 0,5 mg/kg).

Algunos autores han señalado la corta vida media de la ketamina<sup>22,23</sup>. En este sentido, se valoró el efecto de la ketamina administrada intraoperatoriamente a dosis bajas en infusión continua (8µg/kg/min) y se concluyó que prolonga el tiempo de demanda de la primera dosis de morfina, sin reducir el consumo total de morfina durante en las primeras 24 h de postoperatorio, ni el consumo de morfina en el periodo postoperatorio en la unidad de reanimación con respecto al grupo control<sup>23</sup>.

Según Rakhman<sup>24</sup>, dosis subanestésicas de ketamina repetidas, son más efectivas para el control del dolor postoperatorio que dosis única administrada antes de la cirugía.

La Tabla 6 muestra las complicaciones postoperatorias relacionadas con el método analgésico, se encontró que fueron superiores en el grupo II (64,1 %) en relación al 35,9 % del grupo I, lo que resultó significativo desde el punto de vista estadístico ( $p < 0,05$ ).

Tabla 6. Distribución de pacientes según reacciones adversas relacionadas con el método analgésico

Reacciones adversas	Grupo I		Grupo II		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Náuseas	4	10,2	13	33,3	17	43,6
Somnolencia	3	7,7	6	15,4	9	23,1
Vómitos	1	2,6	3	7,7	4	10,2
Hipotensión arterial	1	2,6	3	7,7	4	10,2
Diplopía	3	7,7	-	-	3	7,7
Nistagmo	2	5,2	-	-	2	5,2
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>35,9</b>	<b>25</b>	<b>64,1</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Los efectos adversos más frecuentes reportados fueron náuseas y somnolencia, similar al estudio realizado por Butz<sup>25</sup>. Las náuseas y vómitos postoperatorios en estos pacientes tienen un origen multifactorial y su incidencia en la cirugía abdominal abierta es de 65 a 77 %. El dolor visceral produce estimulación del centro del vómito y contribuye a aumentar las náuseas, además, el uso de opioides para el control del dolor también favorece a la aparición de dichas complicaciones. En este caso se administró tramadol como analgésico de rescate, el cual produce, entre las reacciones adversas

más frecuentes, náuseas, vómitos y somnolencia; también se ha reportado hipotensión arterial tras su inyección IV<sup>26</sup>.

En un estudio<sup>27</sup> revisaron ensayos controlados aleatorios (ECA) de pacientes adultos sometidos a una intervención quirúrgica tratados con ketamina perioperatoria o placebo. Todos los ensayos usaron ketamina en dosis subanestésicas y de manera general reportaron que la aparición de efectos adversos fue similar en los grupos tratados con ketamina y placebo.

## Conclusión

La intensidad del dolor postoperatorio fue 1,4 veces menor en los pacientes que recibieron ketamina en infusión continua durante el intraoperatorio. El tiempo de requerimiento de analgésicos de rescate se prolongó en los pacientes del grupo I, quienes necesitaron 1,3 veces menos cantidad de analgesia suplementaria. La aparición de complicaciones fue 1,9 veces mayor en los pacientes del grupo II. Los eventos adversos más frecuentemente encontrados fueron náuseas y somnolencia. Se aconseja el uso de ketamina como analgésico en la cirugía de colon.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Ribeiro S, Pinto C, Ribeiro B, Santos M, Barroso S, Oliveira F. Dolor en las unidades de ingreso de un hospital universitario. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2014;62(5):605-611. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942012000500001](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942012000500001)
2. Dávila E, Leyva B. Dolor agudo posoperatorio en el anciano. *Medisur* [Internet]. 2015;11(4):443-9. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2503/1242>
3. Gallardo J. El dolor postoperatorio: pasado, presente y futuro. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2015;39(1):69-75. Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/el-dolor-postoperatorio-pasado-presente-y-futuro/>
4. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2010;83(1):11-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351978/>
5. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* [Internet]. 2015;113(5):1242-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965352/>
6. Pedroviejo V. Revisión: efecto de la analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2015;59(1):43-50. Disponible en: <https://medes.com/publication/72983>
7. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* [Internet]. 2014;8(3):283-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258981/>
8. Chazan S, Buda I, Neshet N, Paz J, Weinbroum AA. Low-dose ketamine via intravenous patient-controlled analgesia device after various transthoracic procedures improves analgesia and patient and family satisfaction. *Pain Manag Nurs* [Internet]. 2010;11(3):169-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728066/>
9. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;104(4):401-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207747/>
10. Mathews TJ1, Churchhouse AM, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2012;14(2):194-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159259/>
11. Ding X, Jin S, Niu X, Wang T, Zhao X, Ren H, Tong Y, Li Q. Morphine with adjuvant ketamine versus higher dose of morphine alone for acute pain: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014;7(9):2504-10. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25356103>
12. Fath RB, Winawer SJ. Early diagnosis of colorectal cancer. *Annu Rev Med* [Internet]. 1983;34:501-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6344775/>
13. Herrera J, Díaz Plasencia J, Yan – Quiroz EF. Comparación de la percepción de la calidad de vida en pacientes con tratamiento quirúrgico y/o adyuvante en cáncer de colon y cáncer de recto en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (Trujillo). *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. 2010;30(2):137-

47. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292010000200006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292010000200006)
14. Anuario de Estadísticas de salud en Cuba. 2014. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
15. Lak M, Foroozanmehr MJ, Ramazani MA, Araghizadeh H, Zahedi-Shoolami L. Assessment of ketamine effect as adjuvant to morphine in post-operative pain reduction in donor kidney transplanted. Iranian Red Crescent Medical Journal [Internet]. 2009;12(1):38-44. Disponible en: <https://sites.kowsarpub.com/ircmj/articles/74499.html>
16. Aguilera L, Abad A. Anestesia total intravenosa. Principios básicos. 2da. ed. 2009. Disponible en: <https://anestesiario.org/2009/gativ-publica-la-2%C2%AA-edicion-del-libro-anestesia-total-intravenosa/>
17. Dahmani S, Michelet D, Abback PS, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, Mantz J. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. Paediatr Anaesth [Internet]. 2011;21(6):636-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21447047/>
18. Cha MH, Eom JH, Lee YS, Kim WY, Park YC, Min SH, Kim JH. Beneficial effects of adding ketamine to intravenous patient-controlled analgesia with fentanyl after the Nuss procedure in pediatric patients. Yonsei Med J [Internet]. 2012;53(2):427-32. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/22318834>
19. Nitta R, Goyagi T, Nishikawa T. Combination of oral clonidine and intravenous low-dose ketamine reduces the consumption of postoperative patient-controlled analgesia morphine after spine surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan [Internet]. 2013;51(1):14-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187545971300026X>
20. Parikh B, Maliwad J, Shah VR. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol [Internet]. 2011;27(4):485-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214553/>
21. Redondo Gómez Zhachel Alejandro. Ketamina como medicamento coadyuvante en el control del dolor perioperatorio en la cirugía abdominal mayor. Rev Cubana Anesthesiol Reanim [Internet]. 2013;12(3):210-21. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-67182013000300005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182013000300005)
22. Cadavid Puentes A, Rodelo Karoll A, Medina DP, Sánchez AM. Efecto de adicionar ketamina a la morfina en analgesia controlada por el paciente (PCA) en un modelo de laparotomía. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado. Rev Colomb Anesthesiol [Internet]. 2008;36(1):19-24. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1951/195114550003.pdf>
23. Ysasi A, Calderón E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2010;17(4):190-5. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462010000400002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000400002)
24. Rakhman E, Shmain D, White I, Ekstein MP, Kollender Y, Chazan S, Dadia S, Bickels J, Amar E, Weinbroum AA. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Clin Ther [Internet]. 2011;33(7):863-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722959/>
25. Butz M, Wörgötter F, Van Ooyen A. Activity-dependent structural plasticity. Brain Res Rev [Internet]. 2009;60(2):287-305. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19162072/>
26. Min TJ, Kim WY, Jeong WJ, Choi JH, Lee YS, Kim JH, Park YC. Effect of ketamine on intravenous patient-controlled analgesia using hydromorphone and ketorolac after the Nuss surgery in pediatric patients. Korean J Anesthesiol [Internet]. 2012;62(2):142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284736/>
27. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo (Revisión Cochrane traducida). 2006. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004603.pub2/full/es>