

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**EFICACIA DE LA KETAMINA VERSUS S-KETAMINA PARA
EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS**

ALEJANDRA SOFÍA QUEMÉ FIGUEROA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Anestesiología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Anestesiología**

Enero 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Alejandra Sofía Quemé Figueroa

Carné Universitario No.: 100022930

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Anestesiología, el trabajo de tesis "EFICACIA DE LA KETAMINA VERSUS S-KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS"

Que fue asesorado: Dr. Adolfo Quevedo Girón

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 12 de noviembre de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 24 de julio de 2015

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc
Coordinador General
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

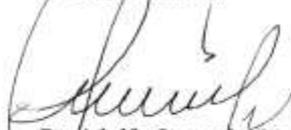
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

"EFICACIA DE LA KETAMINA VERSUS S-KETAMINA PARA MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT"

Realizado por el estudiante ALEJANDRA SOFIA QUEME FIGUEROA, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Anestesiología, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Adolfo Quevedo Girón
Departamento de Anestesiología
Hospital Roosevelt
ASESOR



Guatemala, 24 de Julio de 2015

Dr. Luis Alfredo Ruíz Cruz MSc.
Coordinadora General
Escuela de Estudios de Postgrados
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Ruíz:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado: **"EFICACIA DE LA KETAMINA VERSUS S-KETAMINA PARA MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT"** el cual corresponde al estudiante **ALEJANDRA SOFÍA QUEMÉ FIGUEROA**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Anestesiología, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISOR

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir que todo este trabajo fuera posible

A mi padre Jorge Quemé por su apoyo incondicional

A mi Asesor de Tesis Dr. Arturo Quevedo

**A la Empresa Farmacéutica Jaeger de Guatemala por
Proveer su apoyo en este estudio**

Al hospital Roosevelt por ser mi segundo hogar durante la maestría.

INDICE

Contenido	Página
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1-2
II. ANTECEDENTES	3-20
III. OBJETIVOS	21
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	22- 30
V. RESULTADOS	31
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33-36
VIII. ANEXOS	37
IX. PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO	42

ÍNDICE DE TABLAS

Contenido
Pag.

I.	TABLA No.1
28	
II.	TABLA No. 2
28	
III.	TABLA No. 3
29	
IV.	TABLA No. 4
29	

ÍNDICE DE GRAFICAS

Contenido
Pag.

I.	GRAFICA No.1
30	
II.	GRAFICA No. 2
30	
III.	GRAFICA No. 3
31	

RESUMEN

La creciente demanda de nuevos analgésicos neuromoduladores para el tratamiento del dolor hace necesario estandarizar el uso de los mismos así como potenciar el desarrollo de nuevas fórmulas de utilización para los fármacos clásicos. La ketamina es un fármaco anestésico clásico escasamente utilizado en la actualidad para inducir o mantener anestesia, pero con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico. En esta investigación se determinó la eficacia de la ketamina versus s-ketamina como analgésico para el paciente pediátrico quemado en el hospital Roosevelt durante el año 2013. Se tomó una muestra de 100 niños con edad comprendida de 4-10 años que ingresaron a la Unidad de quemados con dolor moderado o severo y extensión de la quemadura hasta 20% de superficie corporal total, Estado Físico ASA I y II de los cuales 50 recibieron Ketamina y los 50 restantes S-ketamina. La dosis estándar utilizada fue de 1-2 mg/kg de ketamina y 0.5-2 mg/kg de s-ketamina, ambas por vía endovenosa. Los resultados arrojaron que los niños que recibieron S-ketamina 5 no manifestaron modificación del dolor según la escala análoga visual inicial y del grupo de niños a quienes se les administro Ketamina 26 no manifestaron modificación del dolor según la escala análoga visual y por lo tanto requirieron una dosis de refuerzo, 4 de ellos presentaron efectos secundarios. Otro aspecto importante es el hecho de que no existió diferencia en el inicio de acción de ambos medicamentos, en consecuencia fue evidente que la s- ketamina mostró una mayor eficacia en comparación con la Ketamina.

Palabras clave: ketamina, s-ketamina, eficacia.

I. INTRODUCCIÓN

Las quemaduras constituyen una de las más costosas y variantes formas de lesiones en el paciente traumatizado. En Estados Unidos, el costo promedio de la atención a un paciente críticamente quemado es de 23,000 a 34,000 dólares. En algunos aspectos el costo es incalculable, ya que esta forma de trauma no afecta solamente a la víctima, sino que tiene sus repercusiones en la familia, la comunidad, la fuerza laboral, y en el ejército de profesionales de la salud que subsecuentemente cuidarán de la víctima. En Estados Unidos se estima que más de un millón de quemaduras ocurren por año, de las cuales, más de 50 000 requieren de hospitalización.(1)

Según los datos que maneja la ONG, en Guatemala se atienden alrededor de 60 mil casos de niños quemados al año. El 80 por ciento de estos accidentes ocurren en las casas. La Fundación para Niños Quemados de Guatemala informa que la mayoría de quemaduras ocurren a menores de 4 años y de estas el 70 por ciento son provocadas por líquidos calientes, el 15 por ciento por fuego, el 8 por ciento por electricidad y el 7 por ciento por fuegos pirotécnicos.(1)

El adecuado manejo del dolor en el paciente quemado es extremadamente importante aunque en ocasiones complejo, frecuentemente infravalorado, el dolor está presente durante largos periodos de tiempo tras la agresión inicial y puede representar una de las peores experiencias para el quemado. Se puede considerar la existencia de un dolor basal, generado por la existencia de la herida, y un dolor provocado durante las frecuentes manipulaciones a que es sometido (curas, escarectomías, toma e implante de injertos, cambios de vendajes, fisioterapia, etc) que son extraordinariamente dolorosas, y que suponen una importante fuente de sufrimiento y ansiedad si no son correctamente tratadas. Además de evitar el sufrimiento del paciente, un control efectivo del dolor disminuye la tasa de complicaciones respiratorias, facilita la movilización y fisioterapia, atenúa la respuesta de estrés, y mejora el balance nitrogenado. (6)

Los anestesiólogos deben intervenir tempranamente en el cuidado, manejo y sobre todo en la analgesia de los pacientes quemados. La S-Ketamina es el isómero levógiro de ketamina, más potente en cuanto a su efecto hipnótico y analgésico, esta droga mantiene sus propiedades cardiovasculares que aunado a menor incidencia de eventos psicomiméticos en la emergencia lo hacen el medicamento de elección para tratamiento del dolor agudo en pacientes quemados.

Existe un estado de hiperalgesia condicionado por las lesiones térmicas de las terminaciones neurales y tejidos circunvecinos, el uso de fármacos con acción antagónica de los receptores NMDA tiene sorprendentes efectos de analgesia. La ketamina en dosis subanestésicas es el

ejemplo típico. De hecho, es una droga que ha demostrado su utilidad en estos desafortunados pacientes. La ketamina es una ciclohexilamina semejante al polvo de ángel, que produce estados alucinógenos con sueños usualmente poco agradables, por lo que es necesario asociarla con droperidol o aún mejor, con una benzodiazepina como el midazolam o dosis bajas de lorazepam. Tiene un efecto analgésico potente al actuar en forma directa como antagonista del receptor NMDA y es posible que prevenga un estado de hiperalgesia secundaria. Tiene la ventaja que en dosis subanestésicas se preserva la ventilación y los reflejos de deglución.(11)

La presente investigación pretende en síntesis evidenciar las potenciales ventajas con el uso de enantiómeros puros como es el caso de la S-Ketamina en comparación con la mezcla racémica como la Ketamina y que por lo tanto incluyen un perfil farmacodinámico menos complejo pero más selectivo y con un mayor índice terapéutico así como una farmacocinética más simple e interacciones menos complejas con otras drogas para beneficiar a los pacientes con el uso hospitalario de estos medicamentos.

II. ANTECEDENTES

2.1 KETAMINA

La ketamina es un agente anestésico disociativo, con un lugar único en la práctica anestésica. Desde el primer informe publicado de su uso clínico por Domino y Corssen en 1965 y la llegada del producto a México en 1970, todos los anestesiólogos, de una u otra forma, se han visto involucrados en su empleo y controversias. Es el único anestésico completo, ya que brinda una anestesia real que incluye hipnosis, analgesia poderosa y protección neuroendocrina, además de amnesia considerable. Las experiencias iniciales con esta molécula como anestésico único, permitieron reconocer reacciones en la emersión caracterizadas por sueños desagradables y alucinaciones, además de la respuesta simpático adrenérgica y el incremento de la presión intracraneal (PIC), lo que limitó su empleo en forma indiscriminada. Por fortuna se encontró que las mencionadas respuestas inadecuadas podían ser minimizadas o abolidas con el uso de fármacos adyuvantes como las benzodiazepinas y las butirofenonas. El uso de ketamina, apoyado en sus características farmacológicas le brindaron las indicaciones de las que goza en la actualidad.

2.1.1 Farmacología, farmacocinética y farmacodinamia

Es una molécula clínicamente relacionada con la fenciclidina y la cicloexil-amina, con un peso molecular de 238, pK de 7.5 y alta solubilidad lipóidea (10 veces el tiopental), y parcialmente soluble en agua. Se trata de una mezcla racémica, con un centro quiral, contiene partes iguales de S -ketamina y R -ketamina. El levo isómero es 1.5 a 4 veces más potente que en la mezcla racémica y tiene un inicio de acción más rápido. Está preparada en una solución ácida (pH 3.5 – 5.5) de cloruro de sodio y cloruro de benzatónio como conservador. Comercialmente la ketamina se encuentra disponible en solución en dosis de 10, 50 y 100 mg/mL. Su unión a proteínas plasmáticas es del 47% y, al igual que el tiopental, la ketamina se distribuye rápidamente a tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón, pulmones) y luego se redistribuye a músculo, tejidos periféricos y grasa. La ketamina tiene una alta biodisponibilidad después de su administración intravenosa o intramuscular. Su paso metabólico inicial y su baja absorción requieren de altas dosis cuando se administra por vía oral o rectal. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado, siendo reportados múltiples metabolitos.

La vía más importante involucra n-desmetilación por el citocromo P 450 a su metabolito activo denominado norketamina, (con un 20 – 30 % de actividad) que es hidroxilada y conjugada a compuestos hidrosolubles, los que se excretan por la orina. La ciclohexanona también tiene un metabolismo oxidativo. La dehidronorketamina es más un artefacto del análisis cromatográfico y no un importante metabolito activo. La farmacocinética de la ketamina sigue un declinamiento exponencial, con una vida media de distribución de 24.1 seg, con vida media de redistribución de 4.68 min y vida media de eliminación de 2.17 h. La cinética es similar en niños, exceptuando la absorción que fue más rápida después de la administración intramuscular con altas concentraciones de norketamina presentes. Sus efectos son debidos a su actividad en el sistema nervioso central (SNC), disminuyendo sus niveles de redistribución de los compartimentos periféricos y dependiente de su alta solubilidad lipoidea. La función renal deprimida y la presencia de metabolitos activos no prolongan la acción de la droga. Se ha informado tolerancia e inducción enzimática hepática en administraciones crónicas.

La mayoría de los fármacos anestésicos prolongan el efecto clínico anestésico de la ketamina, con niveles plasmáticos aumentados. La analgesia que produce la ketamina se asocia con concentraciones plasmáticas de 0.15 µgr/mL, después de la administración intramuscular y de 0.04 µgr/mL por la vía oral. La diferencia en la concentración plasmática analgésica podría ser explicada por la alta concentración de norketamina presente después de la administración oral, la cual contribuye a la producción de analgesia. El despertar sucede cuando la concentración plasmática es de 0.64-1.12 µgr/mL.

2.1.2 Mecanismo de acción.

El estado anestésico que produce la ketamina, fue originalmente descrito como una disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas tálamo neocortical y límbico. Deprime la corteza cerebral y el tálamo, mientras que estimula el sistema límbico como el hipocampo, y produce una desorganización funcional de las vías del cerebro medio y las áreas talámicas. La ketamina como anestésico único produce un estado cataléptico con nistagmus y reflejos intactos en la cornea y reflejo pupilar a la luz. Es un potente analgésico a concentraciones plasmáticas subanestésicas y sus efectos analgésicos y anestésicos pueden ser mediados por diferentes mecanismos. La analgesia puede ser debida a una interacción entre la ketamina y receptores opiáceos tanto centrales como medulares.

2.1.3 Teoría de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA):

El n-metil-d- aspartato es una amina excitatoria y sus receptores en los cerebros de mamíferos pueden ser bloqueados por la fenciclidina y la ketamina. Los receptores NMDA representan un subgrupo de receptores opiáceos del tipo Sigma que bloquean los reflejos nociceptivos espinales.

2.1.4 Teoría de los receptores opioides:

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos es controversial, sin embargo de ello surge una hipótesis atractiva para la actividad analgésica en sitios centrales y espinales. En estudios desarrollados se encontraron uniones estereo específicas con receptores opiáceos. Una tolerancia cruzada también puede ser esperada entre opiáceos y ketamina, existiendo un receptor común. La teoría del receptor opiáceo ganaría más credibilidad si la naloxona revirtiera sus efectos en el humano. Stella y cols. demostraron que ninguno de los 68 adultos premedicados con naloxona perdieron la conciencia después de la administración a dosis adecuada de ketamina.

2.1.5 Teoría de los receptores misceláneos:

Hay evidencia de que otros sistemas neuronales pueden estar involucrados en la acción antinociceptiva de la ketamina, ya que el bloqueo de los receptores de noradrenalina y serotonina, atenúan la acción analgésica de la ketamina en animales. La interacción de la ketamina con receptores opiáceos Sigma, puede ser una teoría posible que explique las reacciones disfóricas en la emersión. La ketamina también interactúa con receptores colinérgicos muscarínicos en el SNC, con potenciación de bloqueo neuromuscular como un efecto central. Si esto fuera totalmente demostrable se esperaría que los anticolinesterásicos podrían revertir efectos anestésicos de la ketamina. Los datos experimentales siguen siendo contradictorios.

2.1.6 Efectos en el SNC Electroencefalografía (EEG):

La ketamina induce cambios francos en el EEG con reducción en la actividad de las ondas alfa, mientras que las beta, delta y teta se incrementan. Es difícil llegar a conclusiones en relación a propiedades anticonvulsivas de la ketamina, aunque existe un patrón epileptiforme en el EEG en las regiones límbica y talámica humanas, no hay evidencia de que esto afecte regiones corticales.

2.1.7 Presión intracraneana:

Es importante mencionar que muchos de los estudios que en forma temprana se efectuaron sobre los efectos de la ketamina en la PIC fueron realizados con ventilación espontánea y no fueron controlados para valorar los cambios de la presión debido a la hipercarbia. Pfenninger y cols. Estudiaron cerdos ventilados mecánicamente con PIC aumentada y no encontraron incremento de la misma con dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg del medicamento endovenoso. También se llegó a considerar en estudios tempranos, que el incremento de la presión se producía por acción vasodilatadora directa, sin embargo Schwedler y cols. demostraron que la ketamina inyectada directamente en el interior de los vasos cerebrales no produjo efecto en la vasculatura de los mismos. En neonatos pretermino a quien se aplicó la ketamina a dosis de 2 mg/kg, se les disminuyó la presión en un 10% al ser ventilados mecánicamente. Fenómenos psíquicos en la emergencia. Los mismos han sido reportados como sensación de flotación, con sueños vividos (placenteros o no), alucinaciones y delirio. Estos fenómenos son más comunes en los pacientes mayores de 16 años, mujeres, procedimientos cortos, grandes dosis y rápida administración. En comparación con un barbitúrico en pacientes no premedicados se presentan más anormalidades en el estado mental, inmediatamente después del procedimiento anestésico. Las benzodiazepinas y en particular el midazolam han demostrado ser los agentes más eficaces en la prevención de estas manifestaciones. Al respecto se han desarrollado estudios clínicos comparativos entre el diazepam y midazolam encontrando enorme superioridad en este último, que además permite acortar el tiempo de recuperación de los pacientes.

2.1.8 Efectos cardiovasculares:

La característica y valor fundamental de la ketamina es el que se trata del único anestésico con acción simpático mimética, que produce estimulación del sistema cardiovascular, tanto a nivel de corazón como en las resistencias periféricas. Numerosas publicaciones reportan aumento de todas las constantes: frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, resistencias vasculares sistémicas, presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares. Es importante mencionar que estas observaciones fueron desde un principio hechas en pacientes con respiración espontánea, con aire ambiente y sin apoyo ventilatorio. En contraste, Balfors y cols. Demostraron que con ventilación asistida o controlada y con fracción inspirada de oxígeno adecuada, no encontraron cambios significativos en la resistencia vascular pulmonar durante la

administración de ketamina a dosis habituales en pacientes adultos. El mecanismo de este estímulo cardiovascular no es bien entendido, pues se sabe que las altas concentraciones del fármaco deprimen la contractilidad, pero no la función del marcapaso. Los niveles de catecolaminas se encuentran aumentados por inhibición en la recaptura y esto contribuye a la estimulación cardiovascular.

Existe controversia en relación a la sensibilización del miocardio con el empleo de adrenalina, o si se comporta como anti arrítmico actuando en la fase 4 de despolarización parcial diastólica, en el potencial de acción transmembrana. Se han utilizado diversas drogas para bloquear la estimulación cardiovascular, incluyendo agentes bloqueadores alfa, beta y calcio antagonistas (esmolol, verapamil), en especial antes de la intubación, y así inhibir la respuesta simpático adrenérgica. Sin embargo se ha demostrado que las benzodiazepinas son los agentes más eficaces para atenuar los efectos cardiovasculares de la droga, en particular el midazolam. La interacción con otros anestésicos incluyendo agentes volátiles potentes, disminuyen o aminoran estos efectos estimulantes.

2.1.9 Efectos cardiovasculares en niños y neonatos :

La ketamina se emplea con frecuencia en niños con enfermedad cardíaca congénita. Los efectos hemodinámicos agudos en niños programados para cateterización cardíaca, fueron estudiados por Morray y cols. dos minutos después de la aplicación de 2 mg/kg presentando cambios hemodinámicos mínimos, independiente del cortocircuito intracardiaco, PaCO₂ y PaO₂. Con la misma dosis Hickey y cols no encontraron cambios en la resistencia vascular pulmonar, resistencia vascular sistémica e índice cardíaco en infantes intubados y ventilados mecánicamente. No existe diferencia en infantes con elevación preexistente de la resistencia vascular pulmonar y los que la tienen normal. Greeley y cols. Compararon los efectos anestésicos de la ketamina intramuscular en dosis de 6 mg/kg con halotano, óxido nitroso y oxígeno en pacientes con cardiopatía cianótica, encontrando mejores resultados en la inducción con ketamina.

De lo anterior se desprende que la ketamina es el agente de elección en los pacientes pediátricos con patología congénita cianótica. La inducción anestésica en neonatos de pretérmino se asocia con frecuencia a hipotensión arterial, lo que lleva a emplear ketamina como inductor, la cual ha demostrado ser la droga de elección al no afectar prácticamente la tensión arterial de las cifras basales.

2.1.10 Efectos respiratorios:

La ketamina produce mínima depresión respiratoria, siendo el patrón respiratorio muy importante y bastante estudiado. Se han encontrado periodos de incremento ventilatorio alternado con periodos de apnea, sin alterar en ningún momento la normalidad de la PaCO₂ expirado. Se ha administrado ketamina a dosis de 3 mg/kg en infusión continua a pacientes intubados, con respiración espontánea, manteniéndose sin cambios la capacidad funcional residual, volumen corriente, volumen minuto y la capacidad total. La ketamina no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica. De particular importancia es la acción broncodilatadora de la ketamina, acción bien conocida desde los primeros estudios clínicos, siendo efectiva en la prevención de bronco constricción por medio de las catecolaminas circulantes. Por lo anterior la ketamina es la droga de elección para la inducción de la anestesia en pacientes asmáticos. Existen múltiples publicaciones pediátricas donde se emplea en el tratamiento del estatus asmático rebelde, como tratamiento de urgencia, con resultados excelentes.

2.1.11 Mantenimiento de la vía aérea:

Una de las acciones de mayor seguridad y utilidad de la ketamina es que mantiene los reflejos protectores de la vía aérea y de la capacidad de deglución, que evitan la obstrucción respiratoria, común con cualquier otro de los fármacos en uso cotidiano. Sin embargo es pertinente recordar que las secreciones traqueobronquiales y la salivación están incrementadas, por lo que el empleo de un vagolítico es mandatorio (glicopirrolato, atropina).

2.1.12 Bloqueo neuromuscular:

Aunque la ketamina sola produce un incremento en el tono muscular, esta aumenta la acción de los bloqueadores neuromusculares como succinilcolina y tubocurarina. El efecto de la ketamina en asociación con el bromuro de pancuronio es controversial, sin embargo existen estudios en monos que reportan depresión a la respuesta neuromuscular. Cronnelly y cols. postulan que la ketamina decremента la sensibilidad de la placa motora terminal, mientras que Marwaha reporta que la molécula inicialmente potencia, y luego bloquea la respuesta de contracción a la estimulación muscular directa.

2.1.13 Respuesta metabólica y endocrina:

Al comparar ketamina con anestesia a base de tiopental y un agente inhalado en pacientes sometidos a cirugía pélvica y se encontró un aumento mínimo de glucosa y cortisol en la inducción. Sin embargo no se presentaron diferencias en la respuesta endocrina o metabólica después del inicio de la cirugía. Presión intraocular aunque la presión intraocular se comporta de la misma forma que la presión intracraneal, en estudios recientes y revisiones de Badrinath y cols. Encontraron que después de la inducción anestésica, la presión intraocular disminuyó significativamente después de la intubación y ventilación adecuada, retornando mas tarde a cifras basales y permaneciendo estable.

2.1.14 Efectos en la coagulación:

Atkinson y cols. Demostraron que la ketamina intramuscular produce inhibición de la agregación plaquetaria del tipo que produce la ingesta de aspirina. Sin embargo, en estudios experimentales en animales no se presenta incremento en el sangrado. Heller y cols. no encontraron cambios hemostáticos significativos en humanos sometidos a anestesia con ketamina-midazolam.

2.1.15 Vías de administración y usos clínicos:

Sin lugar a duda, la ketamina es el anestésico intravenoso más versátil. Una droga que como pocas, ha probado su seguridad y eficacia al paso del tiempo. Ha demostrado ser útil en casi todos los escenarios clínicos, por muy diversas vías de administración, incluyendo los accesos neuroaxiales. Administración neuroaxial. Las vías epidural e intratecal de ketamina se iniciaron para el manejo del paciente con dolor oncológico y en dolor postoperatorio. La aplicación por estas vías diferentes a las clásicas (intravenosa e intramuscular) se han investigando desde el momento en que se conoció la acción de la molécula al interactuar con los receptores opiáceos. En teoría la ketamina no tiene el efecto colateral indeseable de depresión respiratoria que producen los opioides aplicados por cualquier vía. Un estudio preliminar demostró que no existen efectos neurotóxicos en los animales inyectados por vía intratecal con ketamina con preservativos. También se ha reportado que pacientes con dolor crónico por cáncer de difícil manejo, obtuvieron analgesia en un rango de 30 minutos a más de seis horas, después de la aplicación de ketamina epidural. Múltiples estudios han sido llevados a cabo y la controversia persiste,

sin embargo los resultados clínicos son evidentes en la analgesia lograda y se desconoce hasta que punto existe una ligadura específica en receptores opiáceos medulares más allá de los Sigma.

2.1.16 Administración oral y rectal:

Los efectos analgésicos de 0.5 mg/kg administrados por la boca, comparados contra la administración intramuscular fueron estudiados por Grant y cols. encontrando que el inicio de la analgesia se retardó con la ketamina oral (30 min), y se asoció con bajos niveles séricos (40 ng/mL), comparada con la dosis intramuscular (15 min y 50 ng/mL respectivamente). Los niveles de norketamina también fueron mayores en el grupo de ketamina oral. Los autores atribuyen estos resultados al primer paso metabólico y proponen que la norketamina contribuye al efecto analgésico. La inducción anestésica por vía rectal en niños produjo pérdida de la conciencia entre 7 y 15 minutos con la concentración sérica más alta a los 40 minutos y un alto nivel de nor-ketamina similar a la encontrada en la aplicación por vía oral.

2.1.17 Uso en obstetricia:

La experiencia inicial con dosis estándar de 2 mg/kg en embarazadas para parto vaginal fue muy extensa y se llegó a la conclusión de que con dosis menores (1 mg/kg) los resultados serían aún mejores, llegándose a comparar esta técnica con el bloqueo subaracnoideo bajo, en donde los gases sanguíneos maternos y del recién nacido no mostraron diferencias. La ketamina intravenosa ofrece por tanto ventajas en la inducción de rápida secuencia en las pacientes para operación cesárea. Si se compara con el tiopental, la ketamina tiene ventajas absolutas en la paciente hipovolémica (abrupto placenta y placenta previa), y también en las pacientes con broncoespasmo. En una serie de estudios que compararon ketamina 1 mg/kg contra la inducción con 4 mg/kg de tiopental no se presentaron diferencias en el PaO₂ neonatal, balance ácido/base y Apgar. Igualmente se demostró que el grupo de ketamina atenuó más efectivamente la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación, sin presentar diferencia en la recuperación neonatal. A las mismas dosis, la ketamina fue más efectiva en evitar el despertar intraoperatorio.

2.1.18 Pacientes quemados:

En las personas con quemaduras que requieren lavados y procedimientos dolorosos frecuentes, la ketamina representa una opción estupenda, pues evita el empleo de

técnicas anestésicas que en forma acumulativa representan un factor de toxicidad hepática, además en muchos casos poder emplearse este anestésico por vía intramuscular cuando por la extensión de las quemaduras es imposible tener un acceso venoso de primera intención. Es de mencionarse que estos pacientes, independientes de su edad, no presentan sueños ni respuestas psicotrópicas en la emersión.

2.1.19 Pacientes pediátricos:

Probablemente el área de mayor aplicación de este fármaco, tanto porque en este grupo de pacientes son menores los sueños y alucinaciones, como por sus múltiples indicaciones: procedimientos diagnósticos, punciones venosas difíciles, punciones lumbares, endoscopias, curaciones y muchos estudios de gabinete especialmente en imagenología y en sitios donde es muy complicado y a veces imposible técnicamente la administración de anestesia general, como pudiera ser el caso la tomografía axial computada, la resonancia magnética, donde por supuesto no existen contraindicaciones formales para su empleo.

2.1.20 Pacientes críticos:

La ketamina tiene un lugar preponderante en la inducción y mantenimiento de pacientes hipovolémicos, con pericarditis constrictiva, tamponade, estado de choque cardiogénico, ya que mantiene la estabilidad hemodinámica por su respuesta simpático adrenérgica. La combinación de ketamina con midazolam y vecuronio, brinda estupendos resultados y ha sido recomendada como técnica de elección en cirugía militar.

2.1.21 Cirugía cardíaca:

Como inductor de la anestesia en cirugía cardíaca, la ketamina ha demostrado ventajas enormes al conservar mejor que cualquier otra técnica las constantes hemodinámicas, lo cual se ha podido comparar contra técnicas a base de altas dosis de morfínicos. En esta misma comparación se encontró que la asociación ketamina con diazepam y ketamina con midazolam, se asoció con decremento de fluidos postoperatorios y requerimientos de vasopresores, con disminución de los cortocircuitos pulmonares, y con una estancia menor en la unidad de cuidados intensivos.

2.1.22 Vía aérea difícil:

En la inducción de pacientes con vía aérea difícil, en particular aquellos con alteraciones de la anatomía normal de la laringe, en malformaciones congénitas en niños, o en pacientes con masas que desplazan las estructuras, el uso de esta molécula permite hacer una laringoscopia exploradora, manteniendo la función respiratoria y así localizar la ubicación de la laringe. También en casos de estómago lleno la Ketamina representa una buena alternativa en la inducción rápida, sin pérdida de la función respiratoria, pues el conservar los reflejos protectores de deglución permite visualizar y hacer la intubación sin riesgo de broncoaspiración. Canalización venosa difícil. Por la versatilidad de aplicación por otras vías, especialmente la intramuscular, ocupa un lugar especial y único en pacientes que van a un procedimiento anestésico y existen dificultades para la punción venosa especialmente en niños en quienes, para evitar el trauma se consigue pérdida de la conciencia y analgesia suficiente con dosis bajas, permitiendo su canalización venosa posterior, para luego continuar con la técnica anestésica indicada. Varios. En la experiencia tan amplia de varias décadas, se han encontrado nuevas y mejores aplicaciones, sobre todo por la versatilidad de la droga, que como ya se mencionó puede ser usado por diferentes vías, característica especial y única de este medicamento. Hemodinámicamente sigue siendo la droga de elección por su acción simpático mimética y se emplea en pacientes hipotensos con toda libertad.

Desde el punto de vista respiratorio la bronco dilatación que se obtiene le brinda un lugar único en el manejo de pacientes asmáticos o con broncoespasmo, lo que como se mencionó ha hecho que su empleo se halla proyectado aún fuera del quirófano y ocupado un lugar muy especial en los departamentos de pediatría. El empleo de ketamina en cirugía de guerra y en las catástrofes es cada vez más frecuente por su seguridad y simplicidad en su uso. El empleo de midazolam como acompañante de la ketamina permite antagonizar en forma importante los efectos psicotrópicos de la emersión anestésica, aunada a mejor estabilidad cardiovascular. Su característica de bloquear los receptores NMDA la mantiene en constante estudio y publicaciones en relación a los conceptos actuales de protección cerebral. Una de las investigaciones más interesantes es en relación a la reevaluación de la ketamina en pacientes con patología intracraneal, basadas en el mismo concepto de que incrementa la tolerancia a la agresión por la ocupación de los receptores NMDA. Esto abre un campo de enorme discusión en las posibilidades de su empleo, que durante tanto tiempo se vio proscrito por el hecho de que la ketamina incrementa la presión intracraneal, sin existir una suficiente

documentación bibliográfica de la intensidad de la misma y que se puede disminuir con facilidad con un manejo racional específico.

Esto lo han demostrado varias publicaciones recientes como el de Mayberg y Domino, donde se asienta que la ketamina no aumenta el flujo sanguíneo cerebral o la PIC durante anestesia con isoflurano-óxido nítrico en pacientes sometidos a craneotomía y con ventilación controlada. Por último en el campo de la analgesia preventiva se está llevando a cabo bastante investigación, encontrando hasta el momento resultados muy optimistas al conseguir analgesias postoperatorias de mayor calidad con dosis mínimas inmediatas al inicio de procedimiento quirúrgico.

2.2 KETAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO

2.2.1 En dolor agudo postoperatorio:

La ketamina mejora y prolonga la analgesia postoperatoria tanto en adultos como en niños. La evidencia se ve favorecida por su elevada eficacia y se encuadra en la Categoría B, si bien en niños esta evidencia es incompleta. Además proporciona un efecto sinérgico ahorrador de morfina con mínima toxicidad administrada por vía im, iv o epidural. Administrada de forma preincisional, junto con morfina y bupivacaína por vía epidural, seguida de una infusión epidural continua y anestesia general, proporciona "preventiva" analgesia y, por lo tanto, un alivio postoperatorio superior a la anestesia general y tratamiento epidural post incisional para cirugía general. En dos estudios se ha demostrado que la morfina, por vía epidural, proporciona una analgesia más potente y de mayor duración que la ketamina. Asimismo, la eficacia de 30 g de ketamina por vía epidural es inferior a 5 mg de diamorfina para el control del dolor agudo postoperatorio. La incidencia de efectos adversos psicotomiméticos es relativamente frecuente con ketamina epidural a estas dosis en algunos casos. Por **vía caudal** en niños, la administración de S-Ketamina proporciona una analgesia intra y postoperatoria más efectiva que por vía intramuscular para cirugía de hernia inguinal. Por **vía intravenosa**, la administración preoperatoria de R-Ketamina no proporciona analgesia preventiva, aunque su administración postoperatoria proporcionó un efecto hipnótico breve y un efecto analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía. No ha demostrado tener un efecto preventivo del desarrollo de dolor post amputación cuando se administra preoperatoriamente y durante la intervención, a dosis de 0.5 mg/kg y 0.5 mg/kg/h respectivamente, en un seguimiento de 6 meses. Se ha visto que la ketamina IV a 0.2

mg/kg prolonga la analgesia postoperatoria y mejora el efecto antinociceptivo de neostigmina espinal, sin aumentar la incidencia de náuseas y vómitos. La combinación de ketamina y morfina proporciona mayor analgesia y hace necesaria menos medicación de rescate que cuando se administra morfina sola en un estudio con pacientes sometidos a microdiscectomía. Este estudio utiliza sistemas de administración intravenosa de fármacos controlados por el paciente.

2. 3 ENANTIOMEROS: S-KETAMINA

La S (+) ketamina es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D aspartato NMDA y representa el enantiómero levógiro de la ketamina racémica. Demostrando en diversos estudios que la S-ketamina reduce el daño histopatológico y el déficit neurológico luego de una isquemia cerebral incompleta. También protege del daño de la injuria por reperfusión a nivel cardíaco al evitar la adhesión de los neutrófilos polimorfonucleares al endotelio. En síntesis las potenciales ventajas de usar enantiómeros puros con respecto a la mezcla racémica incluyen un perfil farmacodinámico menos complejo y más selectivo, un mayor índice terapéutico, farmacocinética más simple e interacciones menos complejas con otras drogas.

Los isómeros son sustancias que tienen la misma fórmula molecular, o sea con el mismo número de diferentes tipos de átomos. Hay dos tipos de isomerismo: isomerismo estructural y estereoisomerismo. Los estructurales tienen una diferente estructura química, debido a que sus átomos no están unidos uno al otro de igual manera. En cambio, los estereoisómeros tienen la misma estructura química, pero una configuración diferente, de modo que sus átomos o grupos de átomos ocupan una posición diferente en el espacio. Los estereoisómeros pueden ser: enantiómeros o diastereómeros.

2.3.1 Enantiomeros R y S

Existen fármacos en formas dextrógiras y levógiras que no son superponibles uno con el otro; estas formas son conocidas como enantiómeros R y S por su capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas, por lo que también se denominan isómeros ópticos. Los enantiómeros se forman a partir de fármacos quirales, llamados así porque tienen un centro quiral (átomo asimétrico de carbono) encargado de generar a los dos enantiómeros. Ambos tienen características físicas y químicas idénticas, pero pueden producir efectos biológicos diferentes.

El término quiralidad literalmente significa estar relacionado con las manos, en referencia a su carácter derecho e izquierdo. Dos estructuras similares no superponibles entre sí. Una mezcla racémica o racemato es un compuesto formado por dos o más enantiómeros. Los fármacos quirales sintéticos son mezclas racémicas de los enantiómeros R y S. Los compuestos R suelen producir mayor toxicidad. La posibilidad de separar los enantiómeros de las drogas quirales, abrió amplias posibilidades terapéuticas en la medicina, ya que en general los S-enantiómeros son más potentes, menos tóxicos y con una vida media más breve. En la actualidad, el estudio de los enantiómeros ha adquirido un impulso muy importante como estrategia para optimizar las propiedades farmacocinéticas al comparar con mezclas racémicas y disminuir los efectos indeseables de algunas drogas.

2.3.2 S (+) ketamina

Un derivado de la fenciclidina sintetizado en los años 60 y utilizado masivamente en anestesia clínica desde principios de los 70, es la única droga anestésica de uso intravenoso con propiedades hipnóticas, analgésicas y amnésicas a la vez, por lo cual puede ser utilizada como anestésico único en la inducción y mantenimiento de la anestesia intravenosa total.

2.3.2.1 Farmacocinética:

Las ventajas de utilizar enantiómeros puros incluyen un perfil farmacocinético menos complejo y más selectivo, con un mayor índice terapéutico y menores interacciones con otras drogas al compararlos con la mezcla racémica. Con respecto a la distribución, hay diferencias entre los estereoisómeros en determinados tejidos, sugiriéndose la presencia de una proteína específica de transporte a través del endotelio vascular para cada uno de ellos; en lo referido a la distribución tisular general no se observaron diferencias significativas entre los enantiómeros. El volumen de distribución es igual para ambos estereoisómeros, aunque se han demostrado diferencias con respecto al metabolismo, siendo la S(+) ketamina el enantiómero con mayor tasa de N-demetilación en los microsomas hepáticos. El clearance plasmático de s-ketamina es de 0.66l/min.

La S (+) ketamina es rápidamente absorbida desde el espacio epidural al líquido cefalorraquídeo y al plasma, presentando una mayor vida media que cuando se administra por vía endovenosa. Una única inyección epidural de 5mg accede rápidamente a la circulación sistémica con una biodisponibilidad cercana al 80%.

2.3.2.1 Farmacodinamia:

La S-ketamina tiene cuatro veces más afinidad que la R-ketamina por los receptores NMDA y por lo tanto cuatro veces más potente como anestésico. La S-ketamina parece tener las mismas acciones centrales sin las secuelas del despertar o las propiedades estimulantes cardiovasculares de la mezcla racémica. La ketamina racémica bloquea al receptor NMDA de forma no competitiva. Este receptor juega un papel importante en la transmisión de la información nociceptiva y la s-ketamina tiene una mayor afinidad por el al compararla con el racemato. Entre las ventajas de la s-ketamina sobre la R-ketamina están:

- Mayor potencia analgésica y anestésica
- Menos efectos psicomiméticos
- Menor salivación.

La transmisión de estímulos dolorosos al sistema nervioso central provoca cambios en la plasticidad sináptica; entre ellos, la activación de los receptores NMDA. Por lo tanto, las terapias que evitan o minimizan esos cambios se utilizan para prevenir o atenuar el dolor. De por sí, la cirugía causa daño tisular, se liberan sustancias que hipersensibilizan al sistema nervioso central, provocando cambios, por ejemplo la activación de los receptores NMDA.

Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos que se ligan y abren un canal iónico, siendo los únicos en los que la activación del canal requiere la unión del glutamato y la glicina como co-agonistas obligatorios. Los NMDA intervienen en las señales neuronales y regulan la expresión de genética neuronal, y además cumplen roles críticos en el funcionamiento del SNC. Sin embargo, la estimulación excesiva de estos receptores puede conducir al daño y muerte neuronal, formando parte de la vía común de la patogénesis de muchas enfermedades neurológicas. El receptor NMDA es bloqueado por la ketamina y el magnesio. La aplicación combinada de la s-ketamina y el magnesio reducen los requerimientos de morfina en el postoperatorio más efectivamente que cuando se administran solos. Actuarían de manera supra-aditiva o con sinergismo de potenciación. Los efectos analgésicos de la s-ketamina y el magnesio pueden ser mejorados en presencia de anestésicos volátiles; y los efectos protectores cerebrales de estas drogas pueden ser potenciados de manera similar. La s-ketamina presenta una interacción estereoselectiva con los receptores opioides μ y κ con una potencia tres veces mayor comparada con su isómero R. La ketamina y sus isómeros tienen

acción inhibitoria sobre los receptores de acetilcolina y los canales de potasio, de manera reversible y concentración dependiente. La inhibición de los canales de potasio ha sido implicada como la principal responsable de los efectos colaterales psicómiméticos cuando se utiliza la mezcla racémica. A concentraciones anestésicas equivalentes, esos efectos fueron menos intensos cuando se utilizó S-ketamina. La inhibición de los receptores de acetilcolina en células ganglionares humanas empeora la transmisión gangliónica y puede conducir a la depresión cardiovascular. Los resultados sobre la transmisión ganglionar no muestran ventajas de los isómeros sobre la mezcla racémica en pacientes críticamente enfermos. La ketamina bloquea a los receptores de acetilcolina nicotínicos en forma significativa por un mecanismo de afinidad a algunas subunidades no catiónicas del receptor. Aunque el rol de los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales en el sistema nervioso central no es claro, algunas investigaciones sugieren que estos receptores son importantes en la memoria y la función cognitiva; por eso, serían responsables de aspectos particulares del estado anestésico, tales como la amnesia y el estado disociativo. A niveles de canales de sodio de miocitos cardíacos aislados, la s-ketamina no influye sobre estos canales.

2.3.2.2 Acciones sobre el sistema nervioso central:

La mezcla racémica presenta un efecto neuroprotector cuando se infunde en forma previa a una isquemia cerebral incompleta o siguiendo a una injuria cerebral por trauma. La s-ketamina es el componente que media la neuroprotección al administrar la mezcla racémica, también mejora el resultado neurológico al disminuir las catecolaminas circulantes debido a sus propiedades analgésicas. Estas observaciones reflejan la relación entre la actividad simpática y la excitación neuronal. Asimismo es posible que la hipotermia postisquemica inducida por s-ketamina sea uno de los principales mecanismos por los cuales la droga reduce el déficit neurológico y el daño histopatológico.

La s-ketamina no sólo disminuye la neurodegeneración sino que puede mejorar la recuperación neuronal después de la injuria. Se ha demostrado que este isómero, comparado con la mezcla racémica, tiene un mayor potencial neuroprotector en neuronas del hipocampo, lo que se demuestra por la viabilidad celular, la morfología neuronal y la liberación del ácido araquidónico. Los altos niveles de glutamato en el espacio extracelular cerebral luego del evento causante del daño neurológico han sido reportados y asociados a una rápida muerte neuronal. La s-ketamina posee una acción inhibitoria sobre la producción de GMP cíclico y reduce la producción de óxido nítrico

(NO), resultando dichas acciones en neuroprotección. En analgesia preventiva se ha observado que las dosis subanestésicas de ketamina administradas por vía endovenosa reducen el dolor postoperatorio; además, la combinación de ketamina con opioides o anestésicos locales por vía epidural mejoran la analgesia en el postoperatorio.

2.4 SEDOANALGESIA EN NIÑOS SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

2.4.1 Anestesia general vs sedación consciente en pediatría

La morbilidad y mortalidad en anestesia pediátrica varía en relación con ciertos factores, como son la edad y la presencia de enfermedades coexistentes. En la población pediátrica, la incidencia de parada cardíaca durante la anestesia general es del 0,047%, tres veces mayor que en la población adulta. En el 0,43% de los niños menores de un año se producen complicaciones mayores durante la anestesia general, que se eleva al 1,16% en niños con ASA III y al 2,11%, si están presentes tres o más enfermedades coexistentes. Se ha podido demostrar con amplias series de pacientes que el empleo de la sedación consciente está asociado a una baja incidencia de complicaciones (0,3% de complicaciones menores), que consisten, en general, en pequeños periodos de desaturación arterial controlables fácilmente con la administración de oxigenoterapia y sin episodios de parada cardio-respiratoria o aspiración pulmonar.

2.4.2 Algunos de los fármacos sedantes-hipnóticos en pediatría

El *metohexital* es empleado para inducir anestesia por vía rectal y para exploraciones radiológicas prolongadas. Usado a una concentración al 10% y a dosis de 25-30 mg.kg⁻¹, el niño quedará dormido al cabo de 8-10 minutos. Se restringe su uso a niños con un peso inferior a 20 kg, y edad comprendida entre los 10 meses y los 5 o 6 años. También se ha empleado por vía intramuscular como sedación previa a una exploración de TAC o RMN, o como agente de inducción anestésica prequirúrgica; las dosis utilizadas han sido de 5,5 a 10 mg.kg⁻¹ de una solución al 3,5 o 5%; la inyección intramuscular se administra vía profunda en el músculo vasto lateral; aunque eficaz, ya que los niños estuvieron dormidos entre 3 y 5 minutos, las inyecciones son dolorosas. Se trata de un fármaco fiable con pocos efectos colaterales, siendo el inconveniente más frecuente su expulsión del recto. Está contraindicado en pacientes con epilepsias del lóbulo temporal, ya que puede desencadenar las crisis, y los niños que tomen medicación anticósmica necesitarán, por lo general, dosis más elevadas. El *tiopental* se emplea por vía rectal a

dosis de 30 mg.kg-1. Se ha utilizado de forma segura para la sedación durante exploraciones en la RMN. En 83 pacientes pediátricos con cardiopatía congénita cianótica, sedados con tiopental a través de una sonda urinaria introducida en recto, y utilizando dosis de 50 mg.kg-1 (edad <6 meses), 35 mg.kg-1 (6-12 meses), y 25 mg.kg-1 (edad >1 año) (dosis máximas que no excedieron los 700 mg), se obtuvo sedación efectiva en el 95% de los casos; los pacientes estuvieron dormidos a los 30 minutos, durante un periodo de 45 minutos y despertaron a los 90 minutos.

Propofol: recientemente se está empleando con éxito como único fármaco sedante durante procedimientos diagnósticos pediátricos.

El *diazepam* es un fármaco muy empleado en pediatría; su absorción oral es más rápida en niños que en adultos, de forma que la administración oral de 0,1 a 0,3 mg.kg-1 produce una excelente sedación al cabo de una hora. La administración iv es dolorosa y mal tolerada. Se puede también administrar por vía rectal. Tiene una vida media muy larga en recién nacidos (80 h) y debe evitarse en los 6 primeros meses de vida o hasta que las vías metabólicas maduren.

El *midazolam*, al ser una benzodiazepina hidrosoluble con propiedades sedantes y amnésicas es muy empleada en pacientes pediátricos. Sus principales ventajas son que su administración iv es indolora y que se absorbe con rapidez por vía im. La sedación que se consigue con este fármaco no parece de sueño, sino más bien un estado de felicidad y complacencia. Si el niño se duerme se debe sospechar un estado de sobredosis relativa. Por lo general, una dosis de 0,025 a 0,05 mg.kg-1 iv o de 0,05 a 0,1 mg.kg-1 im o rectal es suficiente para conseguir una sedación adecuada; también se puede administrar por vía nasal o rectal.

Ketamina: es un derivado de la fenciclidina capaz de provocar una disociación central con efecto analgésico y amnésico; su administración iv a pequeñas dosis (1 mg.kg-1) permite un grado de sedación suficiente, y dosis mayores (10 mg.kg-1 im) permiten proceder a la inserción de dispositivos de monitorización o a biopsias, dado su alto poder analgésico. También se puede emplear por vía rectal o nasal. Presenta el inconveniente de provocar un marcado aumento en la producción de secreciones, que obliga a la administración concomitante de un antisialagogo; otros efectos indeseables son los vómitos, y la aparición de sueños terroríficos, que pueden evitarse con la administración previa de una benzodiazepina. La administración de ketamina en niños está contraindicada si existe hiperreactividad, infección respiratoria activa, hipertensión

intracraneal, lesión abierta del globo ocular o enfermedad psiquiátrica o comicial. A pesar de que el paciente mantiene el estímulo respiratorio, no preserva el reflejo del cierre glótico, lo que debe considerarse si existe alimento en estómago o antecedentes de reflujo gastroesofágico. Puede emplearse con un gran margen de seguridad, para la sedación consciente de niños fuera de las áreas de quirófano: cateterismos cardiacos, tratamientos con radioterapia, exploraciones oftalmológicas, curas de quemados o suturas de heridas. También junto con propofol permite una anestesia satisfactoria simple y efectiva en niños quemados. La asociación de midazolam 0,05-0,1 mg.kg⁻¹ iv (máximo: 2 mg por dosis y 4 mg por dosis total) y ketamina (1-2 mg.kg⁻¹ en bolo con dosis adicionales de ketamina de 0,5-1 mg.kg⁻¹) ha demostrado ser eficaz y segura en una serie de 350 procedimientos terapéuticos y diagnósticos, con un tiempo medio de despertar de 30 minutos en más del 70% de los niños, y con una reducida ansiedad tanto en los niños como en los padres.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

3.1.1 Determinar la eficacia de la ketamina versus s-ketamina como analgésico para el paciente pediátrico quemado en el hospital Roosevelt durante el año 2013.

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO:

3.2.1 Determinar cuál de los dos medicamentos requiere menos frecuencia de Administración para alivio del dolor

3.2.2 Describir los efectos secundarios de cada medicamento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación:

El diseño de esta investigación fue un ensayo clínico controlado con grupos paralelos. El uso de estas técnicas se enmarcó en un enfoque comparativo que consistió en evaluar la eficacia de dos medicamentos para una población determinada. Y como previamente se conocen sus beneficios reales, se identificó específicamente cual es el ideal para manejo del dolor agudo.

4.2 Unidad de análisis:

Resultado de medición de escalas de dolor para niños en la unidad de quemados del hospital Roosevelt, Guatemala.

4.3 Población y muestra:

100 pacientes del departamento de niños quemados del Hospital Roosevelt que se ingresaron en dicha unidad para curaciones y manejo de analgesia. La muestra según la fórmula

$$n = \frac{Z^2 P Q N}{(N - 1) E^2 + Z^2 P Q}$$

Donde n es el tamaño de la muestra, N es el tamaño de la población, Z el valor obtenido mediante niveles de confianza, E el límite de error muestral que, generalmente cuando no tiene su valor, suele utilizarse un valor que varía entre el 1 y 9%, valor que queda a criterio del encuestador. P probabilidad a favor y q probabilidad en contra. Es un total de 100 niños de los cuales 50 recibieron ketamina y a los restantes 50 s-ketamina. Las edades consideradas fueron de 4 a 10 años ya que pueden incluirse en el proceso de asentimiento y se determinará mejor la presencia o ausencia del dolor. El trabajo de campo se elaboró durante el año 2013.

Para respaldar la relevancia de los resultados se utilizó el valor p y de esta manera determinar el nivel de significación de los resultados.

4.4 Criterios de inclusión:

Edad comprendida entre 4 a 10 años, que ingresaron a la Unidad de curación de quemaduras con dolor moderado o severo y extensión de la quemadura hasta 20% de superficie corporal total, Estado Físico ASA I y II.

4.5 Criterios de exclusión:

Alergia a ketamina S(+) o ketamina, Patología Cardiovascular (hipertensión pulmonar, valvulopatías, miocardiopatías, arritmias, insuficiencia cardíaca, síndrome de Marfan) padecimiento Neurológico (hipertensión intracraneana, enfermedad cerebrovascular, aneurisma) Mental (esquizofrenia, demencia, depresión, padecimiento bipolar) ó Endocrinológico (hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, tumores endocrinos) . Debido a que los efectos de los medicamentos a estudio produjeron cambios hemodinámicos a nivel vascular y si el paciente como antecedente presentaba alteración endócrina, el metabolismo del medicamento se pudo haber visto afectado y de esta manera alterar los resultados de la investigación.

Extensión de las quemaduras mayor del 20% ya que al sobrepasar este porcentaje el niño requeriría cuidado crítico y las curaciones debieran realizarse en sala de operaciones.

4.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1 Técnicas:

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, posteriormente se determinó el momento previo a realizar la curación en niños quemados utilizando el test para evaluación del dolor sin haber administrado el analgésico y se pasó nuevamente el test posterior a la administración del medicamento. Para evaluación del dolor se utilizaron escalas unidimensionales: Considerando la edad de los pacientes se tomó en cuenta la siguiente escala de evaluación del dolor:

a) Escala analógica visual: consiste en una tabla donde se presentan diferentes expresiones faciales que van desde alegría, modificándose sucesivamente hacia la tristeza hasta llegar al llanto. A cada una de las caras se les asigna un número del 0 al 10 correspondiendo el 0=no dolor al 10= máximo dolor imaginable. Dicha evaluación se llevó a cabo por la doctoras de Anestesiología y pediatría quienes se encargaron de administrar los medicamentos antes de cada curación y quienes llenaron los test para evaluar la escala del dolor a cada niño.

4.6.2 Dosis de ketamina y s-ketamina:

La dosis de Ketamina fué de 0.5-1 mg/kg endovenoso. El pico de nivel sérico de ketamina ocurre de 5 a 30 min. Y si se diera el caso de no poder acceder a la via intravenosa, la dosis Intramuscular es de 6-13 mg/kg. En el caso de S- ketamina se utilizó una dosis de 0.5 mg/kg IV, alcanzando su nivel sérico de 3 a 10 minutos; la (S+) ketamina que constituye la forma pura de este enantiómero, con resultados prometedores.

4.6.3 Procedimientos:

Se contactó a las autoridades correspondientes para aprobar el tema de investigación, una vez autorizada se proporcionó información a la Jefa de la unidad de niños quemados para llevar a cabo la investigación, dándole a conocer con detalle los objetivos y la metodología de la investigación. Se solicitó a la casa farmacéutica patrocinadora información sobre ambos medicamentos para evaluar costos y recursos para la investigación, tanto el presupuesto como la carta de compromiso se adjuntaron en los anexos. Se elaboró el consentimiento informado para los padres de familia con lenguaje sencillo y al obtenerlo se explicó de forma verbal el propósito de la investigación, haciéndolos partícipes de dicho proceso, además de brindar a los niños seguridad para colaborar mejor durante la evaluación.

El test visual fue llevado a cabo por las dras. De anestesia y pediatría encargadas de administrar los medicamentos a los niños y quienes llenaron con sus respectivos punteos las hojas a mano asignando dos test para cada niño, uno antes de administrar el medicamento y uno después. Los resultados fueron tabulados en Microsoft Excel, y posteriormente las graficas utilizadas fueron las de barra comparando mejor los resultados y compatibilizados para Microsoft Word procediendo al análisis de los resultados.

4.6.4 Instrumentos de investigación:

Se proporcionaron boletas ilustradas con la escala análoga visual del dolor en hojas tamaño carta, en cada expresión se asignó un punteo el cual se llenó a mano, estas boletas fueron llenadas por la médicas anesthesióloga y pediatra a cargo de administrar los medicamentos a cada niño. El material y los medicamentos fueron proporcionados por la médica investigadora.

4.7 ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

4.7.1 Alcances:

Con la presente investigación se buscó ampliar la información sobre la eficacia de nuevos analgésicos y demostrar que es posible utilizar uno solo sin necesidad de administrar otro medicamento conjuntamente para inhibir los efectos secundarios, proponiendo así encontrar una vía factible para el anestesiólogo y para el hospital respecto a la inversión en medicamentos, sobre todo el beneficio que se obtuvo para el paciente que fue el objetivo principal de esta investigación.

4.7.2 Limites:

La medición de la escala del dolor en niños fue puesto a criterio de las médicas que administraron los medicamentos, esto limitó de cierta forma la investigación ya que los niños no expresan muchas veces de forma verbal sus síntomas o quizá no se logre determinar adecuadamente la facies para asignarle un puntaje.

El tiempo que se utilizó con cada paciente fue limitado debido a la cantidad de niños que se atienden en la unidad de quemados y por el horario laboral de las doctoras pediatras, el tiempo en que se llevo elaborar cada boleta a mano y la ausencia de los padres también fue otro factor importante ya que muchos proceden de lugares lejanos al centro hospitalario y son de escasos recursos.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACION

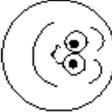
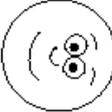
Estudio de categoría II (riesgo mínimo) que abarca la utilización de medicamentos autorizados en los que ya está establecida la dosis y vías de administración para cada uno. Se realizó un consentimiento informado (Ver anexos) respetando la decisión de los involucrados de participar o no en el estudio. Los test para la recolección de datos no incluyeron nombre ni dirección de los involucrados. La revisión y supervisión del estudio se realizó por médicos experimentados en investigación y catedráticos con experiencia en metodología de la investigación, cuyo único interés es promover la educación y la salud para el bienestar de los pacientes. La información recolectada fue presentada a las autoridades en salud correspondiente e interesadas en dicha investigación.

TABLA No. 1
RANGO DE EDAD DE NIÑOS INGRESADOS A LA UNIDAD DE QUEMADOS
DEL HOSPITAL ROOSEVEL DURANTE EL AÑO 2013

RANGO DE EDAD	CANTIDAD DE MUESTRA
4-7	62
8-12	38
TOTAL	100

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexo 1)

TABLA No. 2
VALORES DE LA ESCALA ANALOGA VISUAL CON S- KETAMINA PRE Y POST
CURACION DE NIÑOS QUEMADOS
DEL HOSPITAL ROOSEVEL DURANTE EL AÑO 2013

ESCALA ANALOGA VISUAL	ESCALA VISUAL ANTES DE ADMINISTRAR MEDICAMENTO(# de niños)	ESCALA VISUAL DESPUES DEL MEDICAMENTO (# de niños)	ESCALA VISUAL FINAL SIN MODIFICACION DESPUES DE PRIMERA DOSIS	SE REQUIRIÓ REFORZAR DOSIS
0 	0	5	-	NO
2 	0	21	-	NO
4 	0	19	-	NO
6 	25	-	-	NO
8 	10	-	2	SI
10 	15	-	3	SI
TOTAL	50	45	5	

Escala de rostros de dolor

Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexo 1)

TABLA No. 3
VALORES DE LA ESCALA ANALOGA VISUAL CON KETAMINA y MIDAZOLAM
PRE Y POST CURACION DE NIÑOS QUEMADOS
DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL AÑO 2013

ESCALA ANALOGA VISUAL	ESCALA VISUAL ANTES DE ADMINISTRAR MEDICAMENTO(# de niños)	ESCALA VISUAL DESPUES DEL MEDICAMENTO (# de niños)	ESCALA VISUAL FINAL SIN MODIFICACION DESPUES DE PRIMERA DOSIS	SE REQUIRIÓ REFORZAR DOSIS
0 	0	-	-	-
2 	0	14	-	NO
4 	0	10	-	NO
6 	20	-	3	SI
8 	16	-	6	SI
10 	14	-	17	SI
TOTAL	50	24	26	

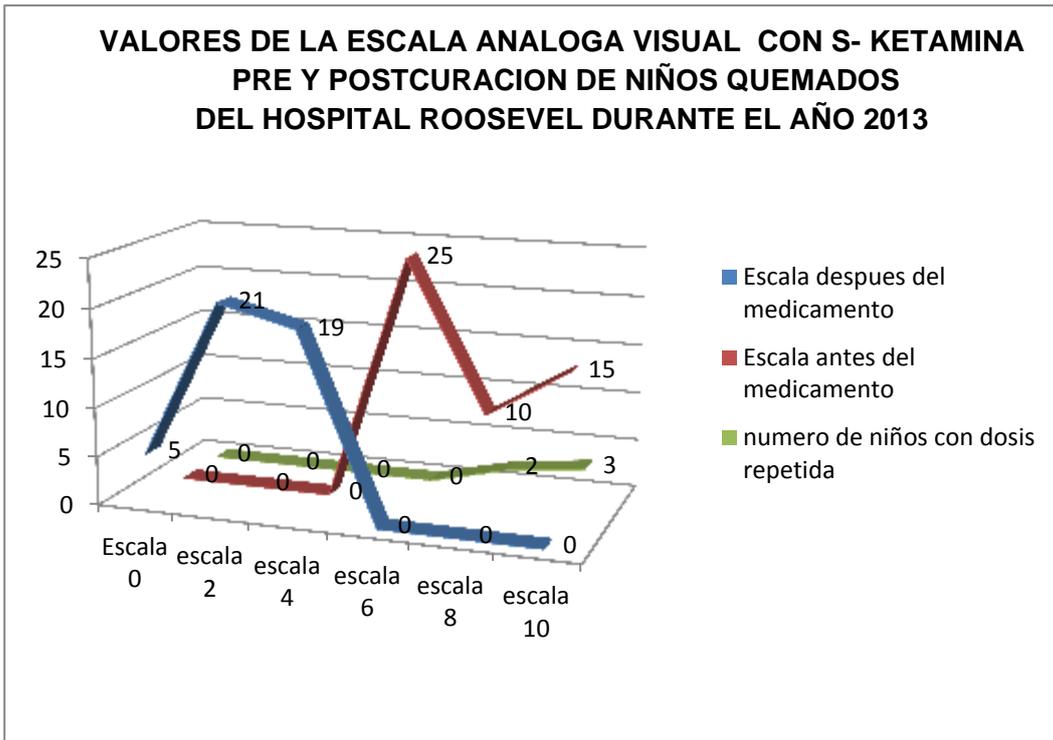
Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexo 1)

TABLA No.4
EFECTOS SECUNDARIOS DE KETAMINA Y S-KETAMINA PRESENTADOS EN
NIÑOS QUEMADOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL AÑO 2013

	ALUCINACIONES	SUEÑOS VIVIDOS	DESORIENTACION	TOTAL
KETAMINA	2	1	1	4
S-KETAMINA	1	-	-	1

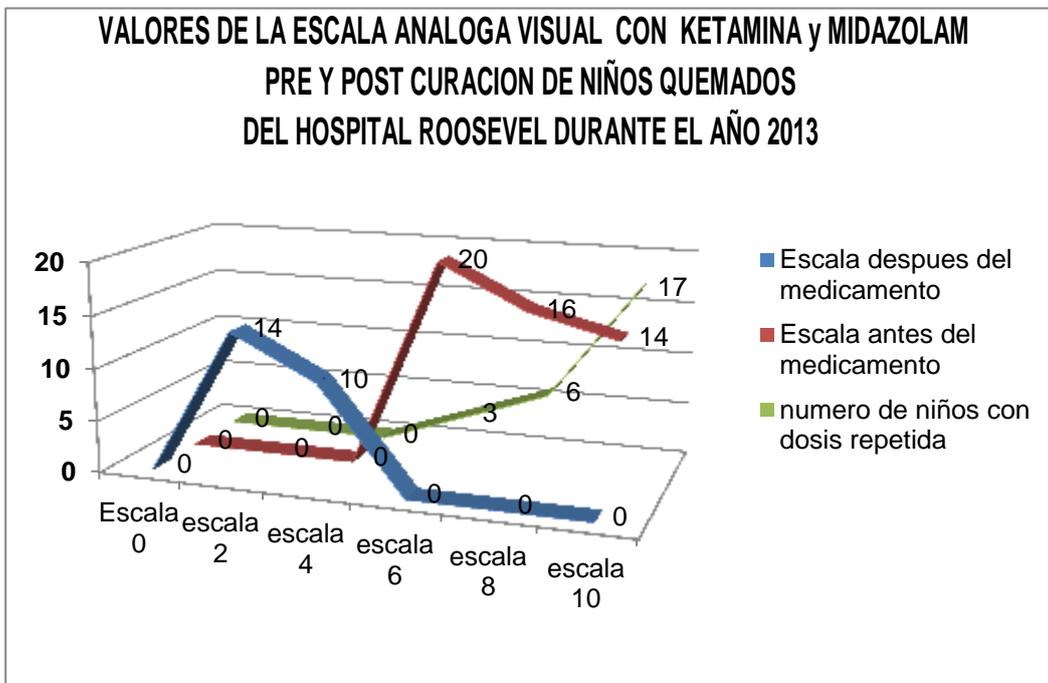
Fuente: Boleta de recolección de datos (Anexo 1)

GRAFICA No. 1



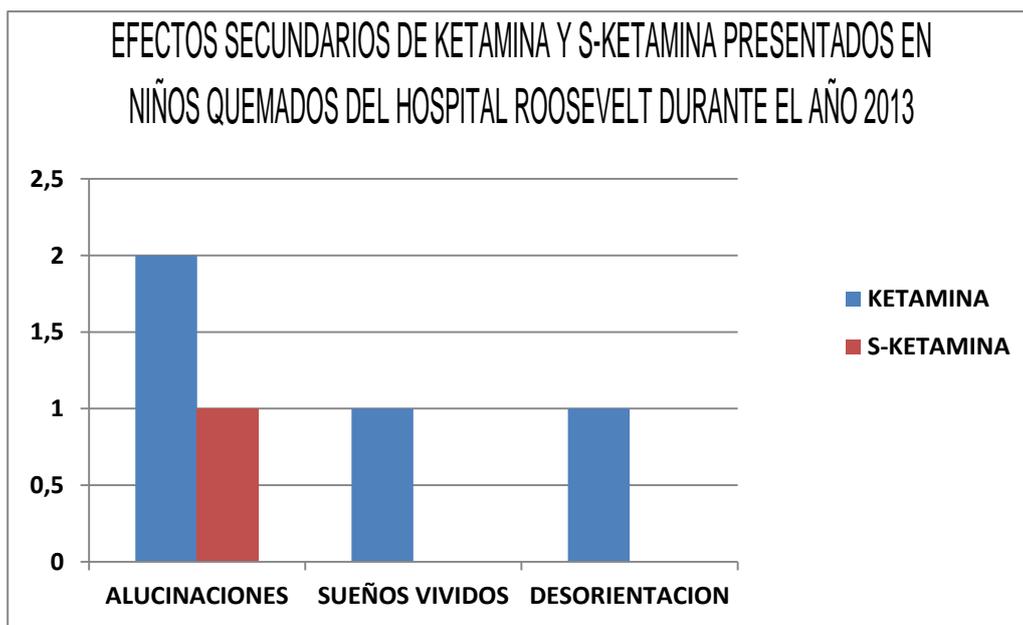
Fuente: datos de tabla No. 2 y boleta de recolección de datos (Anexo 1)

GRAFICA No. 2



Fuente: datos de tabla No.3 y boleta de recolección de datos (Anexo 1)

GRAFICA No. 3



Fuente: datos de tabla No.4 y boleta de recolección de datos (Anexo 1)

VALOR P

	REFORZAR DOSIS		TOTAL
	SI	NO	
KETAMINA	5	45	50
S-KETAMINA	26	24	50

Riesgo relativo: $0.1/0.52 = 0.19$ (IC95% 0.08-0.46) $p= 0.0002$ (**significativa**)

	EFECTOS ADVERSOS		TOTAL
	SI	NO	
KETAMINA	1	49	50
S-KETAMINA	4	46	50

Riesgo relativo: 0.3 (IC95% 0.034-2.59) $p= 0.27$ (**no significativa**)

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
EFICACIA	Es la capacidad de alcanzar el efecto que espera o se desea tras la realización de una acción.	Se entenderá como el número total de pacientes que se encuentran en nivel 0 a 1 de la escala análoga visual del dolor.	Cualitativa	Nominal	Dolor leve Dolor moderado Dolor severo
EFEKTOS SECUNDARIOS	Acción no deseada que producen algunos medicamentos	Se entenderá como la presencia de síntomas y signos secundarios a la administración del medicamento	independiente	Nominal	Manifestaciones clínicas secundarias a la administración del medicamento

V. RESULTADOS

Existe gran controversia sobre la verdadera utilidad de los analgésicos isómeros para el manejo del dolor agudo. Aunque las autoridades reguladoras apoyan el desarrollo de medicamentos estereoisómeros, al tener ciertas ventajas potenciales, pocos de los que se han investigado hasta la fecha han supuesto una ventaja real en términos de eficacia y seguridad. De manera que en numerosos casos la comercialización responde a una estrategia comercial que tiene como objetivo ampliar el período de protección de la patente frente a la competencia que supone la comercialización de genéricos del fármaco en su forma racémica.

La S-ketamina demostró tener un mejor índice terapéutico porque con una dosis menor se obtienen mejores resultados, este efecto se verificó tanto en su aplicación inicial como en su efecto inmediato. Derivado de las diferencias farmacocinéticas la S-ketamina no está interferida por el componente inactivo tal y como ocurre con la mezcla racémica, esto se evidenció en los resultados de las pruebas en dos poblaciones de niños distintas (ver Tabla 1 y 2), la evidencia más contundente se reflejó en el resultado inicial donde la población medicada con S-ketamina manifestó disminuciones considerables de la escala análoga visual, en contraste con la mezcla racémica, en la que en varios casos se tuvo que aplicar a más pacientes uno o varios refuerzos para lograr los mismos efectos que la S-ketamina.

Por otro lado cabe mencionar que también fueron evaluados los efectos secundarios de estos dos componentes, y siendo éstos estereoisómeros no fue posible descartar que ambos tienen efectos secundarios, sin embargo si se evidenció que el componente –S tan solo generó un 2% de efectos secundarios en comparación con un 8% de la mezcla racémica. Esto podrá parecer una escasa diferencia entre ambos componentes, pero la exclusión del componente adyuvante (benzodiazepinas) y la reducción en un 6% de efectos secundarios representa un gran avance, sin embargo –y no menos importante- es que la S-Ketamina pese a que tiene menos vías de administración y que solamente es aplicable (según revisiones) por vías IM e IV. Se comprobó estadísticamente que la s-ketamina evidenció ser más eficaz que la ketamina aplicando el valor p el cual fue de 0.0002 para la s-ketamina haciéndola caer en un valor significativo sobre la ketamina respecto al refuerzo de las dosis, es decir que la s-ketamina requirió menos dosis de refuerzo para producir el mismo efecto sobre los pacientes.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Dentro de las estrategias comerciales existe una que se orienta a resguardar y proteger la producción de medicamentos con alto nivel de demanda tal como se evaluó en los antecedentes de la Ketamina. En oposición a estos intereses puramente comerciales, la producción de componentes estereoisómeros como la S-Ketamina es descartada sin evaluar a fondo que los beneficios son más propósitos a nivel de salud que a nivel comercial. De forma adicional, el procedimiento de aprobación para estos medicamentos como es el caso de la s-ketamina –usualmente- requiere pocos estudios adicionales cuando el medicamento racémico estaba disponible con anterioridad. Así es como algunas agencias reguladoras (FDA DE EE.UU) no consideran a éstos medicamentos como una nueva entidad química, sino que lo someten a procedimientos de evaluación que aporta información poco consistente sobre las ventajas de su utilización.(10)

Se tuvieron dos poblaciones distintas de pacientes a evaluar aplicando medicamentos de un origen genérico común, cada población poseía características similares en la manifestación del dolor, un parámetro de edades no muy diferenciado y un porcentaje de daño tisular similar. La aplicación inicial tenía presente evaluar la eficacia del medicamento de forma indirecta por medio de la aplicación de escala análoga visual, la segunda fase consistía en evaluar la necesidad de un reforzamientos y la tercera fase evaluaría la presencia de efectos secundarios.

Durante el periodo de evaluación de este medicamento, se tuvieron distintas limitantes entre las cuales se puede mencionar al personal a cargo de la aplicación del medicamento, segundo la ausencia de los padres para el consentimiento informado; otra limitación fue el corto tiempo para la administración del medicamento y donde no se tuvo una población considerable que permitiera arrojar más variedad en los resultados que se necesitan para fundamentar los objetivos principales de esta investigación.

Es importante reconocer que se tiene la oportunidad de estudiar un medicamento con mayores beneficios y a un menor costo humano y económico; este estudio demostró que la S-ketamina es un enantiómero potente, con pocos efectos secundarios, y que tiene un efecto con menos limitaciones que los opioides en el tratamiento del dolor por daño tisular.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS | HINARI Programa de Acceso a la Investigación en Salud
El programa HINARI establecido por la OMS junto con las mayores editoriales facilita el acceso a una de las mas extensas colecciones de literatura biomédica. [accesado 29 febrero 2012] disponible en:

www.who.int/hinari/es/
2. JM López-Millán, C. Sánchez-Blanco. *Utilización de ketamina* en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat - 2007 - Rev. Soc. Esp. Dolor: 45-65; 2007. [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

[www. Scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n1/evidencia.pdf](http://www.Scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n1/evidencia.pdf)
3. Dr. Sergio Octavio Granados Tinajero. Anestesia en el paciente quemado. Curso FEEA Organizado por el Centro Asociado de Tijuana Baja California, México. Agosto del 2006. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat. [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

[http://db.datex-ohmeda.com/evadb/fi3037.nsf/WebMaterialDate/EC072691779E2CECC22571D50031C2F6/\\$File/texte%20ANESTESIA%20%20EN%20%20EL%20%20PACIENTE%20%20QUEMADO.pdf](http://db.datex-ohmeda.com/evadb/fi3037.nsf/WebMaterialDate/EC072691779E2CECC22571D50031C2F6/$File/texte%20ANESTESIA%20%20EN%20%20EL%20%20PACIENTE%20%20QUEMADO.pdf)
4. Dr. Manuel Luna-Rueda. Dolor en los pacientes quemados. Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana B.C., México. *Federación Mexicana de Anestesiología, A.C.* Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat. [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://www.anestesiaenmexico.org/RAM9/RAM2008-20-2/007.pdf>
5. A.R. Absalom, M. Lee, et al. Predictive performance of the Domino, Hijazi, and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 98 (5): 615–23 (March 27, 2007) [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://bjaoxfordjournals.org/content/98/5/615.full.pdf+html>
6. A. López-Andrade Jurado, et al. Sedación de pacientes en las técnicas dolorosas diagnósticas y Terapéuticas: supuestos clínicos. V reunión científica de la sed y jornada de actualización en dolor. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

http://revista.sedolor.es/pdf/2001_09_05.pdf
7. Andrés Callegari M, et al. Modificaciones en la presión arterial y el pulso por ketamina, con y sin succinilcolina. *An Fac med.* 2011;72(2):131-5. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat. [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v72n2/a07v72n2.pdf>

8. Jorge Mario Cruz a. Mv. Phd, et al. Farmacología y uso clínico de la ketamina. Revista CES / Medicina Veterinaria y Zootecnia / Volumen 4 / Número 1 / Enero – Junio de 2009 / ISSN 1900-9607. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://www.revistamvzces.com/revistas/vol4no1/articulo6.pdf>.

9. A. Valdivielso Serna. Analgesia y sedación en el niño sometido a Procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat. VOL. XXXV NUM. 1, BOL. S VASCO-NAV PEDIATR 2001; 35: 14-24. [accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://www.svnp.es/boletin/35-1-14.pdf>

10. Rainer Kohrs, MD y Marcel E. Durieux, MD. Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco. Artículo de revisión. Departamento de Anestesiología, Centro Sanitario de la Universidad de Virginia, Charlottesville, Virginia. De la edición española: Grupo Masson, Editorial Garsi. 1999; 166-74. accesado 12 Mayo del 2012] disponible en:

<http://www.anesthesia-analgesia.org/content/suppl/2003/03/24/87.5.1186.DC1/8751186.pdf>

11. Elvira Inés Fernández. *Enantiómeros: S(+)-ketamina*. Artículo de actualización. Revista Argentina de anestesiología 2002. 60,3: p 166-173. [accesado 9 Noviembre 2012] disponible en:

www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/262/c.pdf

12. Covadonga Álvarez Álvarez. Influencia del enantiomorfismo en la solubilidad y Velocidad de disolución de distintos fármacos Racémicos. Universidad complutense de madrid facultad de farmacia Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Madrid, octubre 2002 [accesado 9 Noviembre 2012] Disponible en:

www.ucm.es/BUCM/tesis/far/ucm-t26427.pdf

13. Dr. Victor Navarrete Zuazo. Ketamina , isómeros ópticos o *enantiómeros* que la componen. Artículo de revisión pdf. España 2005. [accesado 10 Noviembre 2012] disponible en:

www.sld.cu/.../pdf/.../navarrete_victor.ketamina._en_la_anestesia_int...

14. CADIME. Medicamentos estereoisómeros: el cuento del cambio quiral. Escuela Andaluza de Salud pública. Artículo de revisión. Granada, España 2008. Volumen 24 no. 5. [accesado 10 Noviembre 2012] disponible en:

www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2008_24_5.pdf

15. S. F. González-Pérez. Revista de la sociedad española del dolor. Epidural ketamine in low abdominal surgery. Rev. Soc. Esp. Dolor v.13 n.3 Narón (La Coruña) abr. 2006. [accesado 10 Noviembre 2012] disponible en:
- http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-006000300002&script=sci_arttext
16. *Ketamina*. ¿Nuevas posibilidades?. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat - Vista rápida fiesto la acción analgésica de la *ketamina*, hecho que había sido La *ketamina* es un anestésico con opioides sobre todo el *enantiómero "S"*, [accessado 10 Noviembre 2012] disponible en:
- https://www.sedar.es/vieja/restringido/2004/n1_2004/1.pdf
17. Albana F. MARCHESINI, et al. Optimización de la Separación Enantiomérica de Ketamina por Electroforesis Capilar usando Carboxi—ciclodextrina. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria, Santa Fe, Argentina 2006. [accesado 11 Noviembre 2012] disponible en:
- http://www.latamjpharm.org/resumenes/23/2/LAJOP_23_2_3_1.pdf
18. Dr. Frank Owen. Optimización de la separación enantiomérica de ketamina por electroforesis de los enantiómeros (R/S) de clorhidrato de ketamina. PDF/Adobe Acrobat [accesado 11 Noviembre 2012] disponible en:
- http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/2/LAJOP_23_2_3_1_IC0UBC591T.pdf,
es
19. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Ketamina perioperatoria para el dolor postoperatorio agudo. Fecha de la modificación más reciente: 17 de octubre De 2005. Biblioteca Cochrane Plus 2011 Número 1 ISSN 1745-9990. [accesado 11 Noviembre 2012] disponible en:
- <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD00460>
20. El Arte de la Medicina - Anestesia en México
Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat. Se continuó con una dosis de fentanil 1 µg/kg y propofol 2 mg/kg. Ketamina, se comercializa como levoisómero puro (enantiómero S -), ...[accesado 25/11/12], disponible:
- www.anestesiaenmexico.org/RAMS_todos/RAM2004-1-No16.pdf
- 21 .S-Ketamina.
Hepático por demetilación de la ketamina por el citocromo P450, dando norketamina, metabolito activo, que posteriormente es ...Visitaste esta página el 28/08/12.

www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Ketamina.htm

22 Ketamina s - Ateneo
Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat
TITULO: Ketamina S (+) y midazolam como dosis de rescate en dolor agudo postquirúrgico ketamina particularmente en adultos (menos frecuentes en niños ...Visitaste esta página el 28/08/12.

ateneo.unmsm.edu.pe/.../1/Ramos_Hernandez_Angelica_Maria.pdf

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

FICACIA DE LA KETAMINA VS S-KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

BOLETA NO _____

Fecha:

Nombre paciente:

Edad:

Diagnostico:

Elaboró la boleta: Dra. Deborha Monzón.

Investigador: Dra. Alejandra Sofía Quemé

Medicamento Intravenoso	Rango escala análoga visual	Dosis previo a curación	Inicio de acción	Rango escala análoga visual
Ketamina 1-2 mg/kg + Midazolam 0.1mg/kg				
TOTAL				

Medicamento Intravenoso	Rango escala análoga visual	Dosis previo a curación	Inicio de acción	Rango escala análoga visual
S-ketamina 0.25 mg/kg				
TOTAL				

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Observaciones: Si la vía intravenosa no es accesible se administra la dosis intramuscular, la cual su dosis para ketamina de 2-3mg/kg

ANEXO 2

SOLICITUD DE ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS

Nombre de la Investigadora: Dra. Alejandra Sofía Quemé

Lugar a realizarse la investigación: Hospital Roosevelt, calzada Roosevelt zona 11, Guatemala.

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio:

TITULO: EFICACIA DE LA KETAMINA VS S-KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS

La investigación será realizada en el servicio de: Unidad de Quemados del Hospital Roosevelt. Llevado a cabo por la Dra. Alejandra Sofía Quemé Figueroa, como investigador principal

Dra. Lourdes Santizo como coasesora y la Dra. Deborha Monzón como colaboradora para el trabajo de campo

El estudio se realizará y como se ha planteado la normativa legal aplicable para el ensayos clínicos que se realicen en Guatemala y siguiendo las normas éticas internacionalmente aplicadas.

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo por el procedimiento:

Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.

Para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

Protocolo del ensayo

Compromiso del investigador

Conformidad del director del centro

Firmas.

ANEXO 3

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Director del hospital.....

Y vista la autorización del comité ético de investigación clínica

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el investigador Dra. Alejandra Sofía Quemé Figueroa.

Para que sea realizado en este centro el ensayo clínico: TITULO: **EFICACIA DE LA KETAMINA VS S-KETAMINA PARA EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS**

Con los medicamentos Ketamina y S-Ketamina

Y que será realizado por Dra. Alejandra Quemé y Dra. Lourdes Santizo.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico en este centro.

Firmas.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La S-Ketamina es más eficaz en su aplicación, con dosis más bajas y con mejores resultados, convirtiéndolo en la mejor alternativa para el tratamiento del dolor agudo.
- 6.1.2 Los costes de continuar con la investigación de este enantiomero son mucho menores a los costes de continuar aplicando medicamentos mezclados con mayores riesgos a corto y largo plazo.
- 6.1.3 Los efectos secundarios tales como: alucinaciones, sueños vividos y desorientación son considerablemente menores con la aplicación de la S-ketamina en comparación a la racémica (con una tasa estimada de 0.01 vs 0.04 respectivamente).
- 6.1.4 El beneficio sustentado por la evidencia clínica en la aplicación de la S-Ketamina no debe desestimarse por aspectos económicos o de comercialización que solo pretenden extender una patente y protegerse de la competencia.

6. 2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** Es necesario considerar abastecer al hospital Roosevelt de un enantiómero como la S-ketamina por encima de la Ketamina ya que reduciría los costos hospitalarios.
- 6.2.2** La S-ketamina demostró en esta investigación ser más eficaz que la Ketamina para tratar el dolor en niños quemados, por lo tanto debe tomarse en cuenta para implementarla en la unidad de niños quemados y de esta manera perfeccionar la atención hospitalaria de este tipo de pacientes.
- 6.2.3** Sería de mucho beneficio implementar el uso de s- ketamina en pacientes adultos, expandiendo una mejor atención a este grupo de pacientes.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "EFICACIA DE LA KETAMINA VERSUS S-KETAMINA PARA MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN NIÑOS QUEMADOS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.