

Boletín



Índice

CONTENIDO	PÁGINA
Editorial	3
Ketamina: una alternativa segura para el control del dolor prehospitalario en el paciente de trauma. Dra. Jazmín Angélica Zavaleta Méndez	5
Normas para los autores	24

CONTENT	PAGE
Editorial	4
Ketamine: A secure alternative to control prehospital pain in trauma patient	15
Guidelines for autor	26

Año II. Vol. 2 No. 2 Marzo-Abril 2017

ISSN EN TRÁMITE

Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.



Boletín

SOCIEDAD MEXICANA DE ANESTESIOLOGÍA
EN TRAUMA, A.C.

CONSEJO DIRECTIVO 2016-2018 PRESIDENTE

DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

VICEPRESIDENTE

DR. JOSÉ F. FERNÁNDEZ LÓPEZ

SECRETARIO

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA

SECRETARIO SUPLENTE

DRA. LESLIE J. MEJÍA GÓMEZ

TESORERO

DRA. ANA MA. DOMÍNGUEZ CRUZ

PROTESORERO

DR. MIGUEL Á. GARCÍA LARA

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA (ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN) COORDINADOR

DR. ALEJANDRO L. MARÍN GONZÁLEZ
COORDINADOR SUPLENTE
DR. MOISÉS MANCINI GARCÍA

COMITÉS ESPECIALES ADMISIÓN

DRA. PAULINA ESPITIA HUERTER'O
DR. ARTURO ZARAGOZA GALVÁN

PTC

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA
DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
DRA. MA. DE L. VALLEJO VILLALOBOS

DIFUSIÓN

DR. JOSÉ A. AGUILAR RAMÓN
DR. ROSEMBERG ALBORES FIGUEROA
DR. SALVADOR CASTILLO
DRA. YOLANDA M. MARTÍNEZ B.
DR. MARIO MARTÍNEZ NAVA
DR. VICENTE MARTÍNEZ ROSETE
DR. FILIBERTO MARTÍNEZ GONZÁLEZ
DR. JOSÉ L. MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
DRA. GLORIA MOLINA RODRÍGUEZ
DR. LUIS MOTTA AMÉZQUITA
DR. JORGE A. NAVA LÓPEZ
DRA. CLARA NÚÑEZ IÑIGUEZ
DR. LEANDRO GONZÁLEZ V.

HONOR Y JUSTICIA

DR. FERNANDO LEAL LEAL
DRA. MARÍA C. SERRATOS VÁZQUEZ

ÉTICA

DR. RUBÉN OMAR TAFOYA OLIVOS

CONSENSOS, GUÍAS, ALGORITMOS

DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA

ENLACES NACIONALES E INTERNACIONALES

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES
DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

PREHOSPITALARIO

DR. GERARDO J. ILLESCAS FERNÁNDEZ

SOCIOCULTURAL

DRA. MARÍA E. PINTO SEGURA
DRA. MARÍA ISABEL LUNA PALMILLA

PÁGINA WEB, REDES SOCIALES Y BOLETÍN

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

CONSEJO CONSULTIVO

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Acad. Dr. Jaime Rivera Flores

Revisores Nacionales

Dr. José A. Aguilar Ramón	Dr. Rosemberg Albores Figueroa	Dr. Salvador Castillo Barón
Dra. Susana Cervantes Ceballos	Dra. Marisela Correa Valdéz	Dra. Ana Ma. Domínguez Cruz
Dra. Paulina Espitia Huert'er'O	Dr. José F. Fernández López	Dr. Miguel Á. García Lara
Dr. Leandro González Villanueva	Dra. Clara L. Gutiérrez Porras	Dr. Saúl Hernández García
Dra. María E. Launizar García	Dra. Leticia Leal Gudiño	Dr. Moisés Mancini García
Dr. Alejandro L. Marín González	Dra. Yolanda M. Martínez Barragán	Dr. Filiberto Martínez González
Dr. José L. Martínez Rodríguez	Dra. Leslián J. Mejía Gómez	Dra. Gloria Molina Rodríguez
Dra. Minerva Moreno Ángeles	Dra. Clara Núñez Íñiguez	Dr. Joel Ortega Salas
Dra. Arizbe Rivera Ordóñez	Dra. María C. Serratos Vázquez	Dr. Jesús O. Sosa García
Dr. Rubén O. Tafuya Olivos	Dr. David Unzueta Navarro	Dra. María M. Tun Martin
Dra. Emma G. Urías Romo de Vivar	Dra. María de L. Vallejo Villalobos	Dr. Jaime Vázquez Torres
Dr. José G. Velazco González	Dra. Gabriel J. Vidaña Martínez	Dr. Juan S. Vilchis Rentería
Dr. Becket Argüello (Nic.)	Carlos Campos M.D. (USA)	Dr. Samuel Galvagno (USA)
Dr. Aurelio Rodríguez (USA)	Manuel Lorenzo MD (USA)	María Fernanda Rojas (Col.)
	Tanya Zackrison (USA)	

Todos los trabajos publicados son originales y su propiedad literaria pertenece al boletín.

Los conceptos que aparecen en esta publicación son responsabilidad exclusiva de los autores.

El contenido de la publicidad es responsabilidad de las empresas e instituciones anunciantes. Se autoriza la reproducción parcial o total del contenido de la publicación, incluyendo el almacenamiento y redistribución por el mismo medio; siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académico, citando la fuente sin alteración del contenido y dando los créditos autorales.

Información Legal.

Boletín, Año 2, No. 2, Marzo-Abril 2017, es una publicación periódica electrónica, bimestral. Publicada y editada por la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. (SOMAT), con domicilio en Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del. Azcapotzalco C.P. 02400, Tel. 67983227, www.somat.org.mx, somat.contacto@gmail.com
Editor responsable: Dr. Jaime Rivera Flores

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo: 04-2017-110613014600-203, ISSN en trámite otorgado por el Instituto Nacional de Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, Unidad de Edición SOMAT, Dr. Jaime Rivera Flores calle Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del Azcapotzalco C.P. 02400 Fecha de última modificación 26 de noviembre de 2018.

E DITORIAL

La ketamina es un derivado de fenilpiperidina estructuralmente con 2 (2-clorofenil) -2- (metilamino) -ciclohexanona como su estructura química. El centro quiral en el átomo C-2 del anillo de ketamina ciclohexano da lugar a dos estereoisómeros, S (+) - y R (-) - ketamina [8,9]. Comercialmente, se encuentran disponibles dos formas diferentes de ketamina: la mezcla racémica y el enantiómero S (+) (S-ketamina).

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de casi 3 l kg⁻¹, la semivida de redistribución es de 7 a 15 min, el aclaramiento de 15 ml kg⁻¹ min⁻¹ y la semivida de eliminación de 2 a 3 h [8,10,11]. Pasa rápidamente la barrera hematoencefálica (vida media de equilibrio del sitio del efecto de la sangre, t_{1/2ke0}, 1–10 min), lo que garantiza un inicio rápido del efecto analgésico¹⁻².

Se metaboliza en el hígado por CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C9 a norketamina (a través de N-desmetilación) con el metabolismo subsiguiente de norketamina en 4, 5 y 6-hidroxiketamina (por CYP2A6 y CYP2B6).³⁻⁴ La eliminación de la norketamina y las hidroxinorketaminas ocurre después de la glucuronidación en el hígado, a través del riñón y la bilis⁵⁻⁶. Después de la administración intravenosa de ketamina, las concentraciones disminuyen rápidamente y las concentraciones de norketamina exceden la concentración de ketamina.

Se ha usado para el manejo de dolor agudo y crónico a dosis subhipnóticas con buenos resultados, siendo empleado también en casos de trauma agudo y mínimos efectos secundarios.

Bibliografía.

1. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology* 2010; 113: 876–86.
2. Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2417–29
3. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, Olofsen E. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2009; 111: 892–903.
4. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Aarts L, Bauer M, Sarton E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 258–67.
5. Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, Kurkinen KJ, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010; 14: 625–29.
6. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A, Kharasch E, Sarton E. Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology* 2011; 114: 1435–45.

DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
ANESTESIOLOGA Y ALGÓLOGA
HOSPITAL GENERAL XOCO, SEDESA

EDITORIAL

Ketamine is a phenylpiperidine derivative structurally with 2(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone as its chemical structure. The chiral centre on the C-2 atom of the ketamine cyclohexane ring gives rise to two stereoisomers, S(+) and R(-)-ketamine. Commercially two different forms of ketamine are available: the racemic mixture and the S(+) enantiomer (S-ketamine).^{1,2}

After intravenous administration the volume of distribution is nearly 3 l kg⁻¹, redistribution half-life 7–15 min, clearance 15 ml kg⁻¹ min⁻¹ and elimination half-life 2–3 h [8,10,11]. Rapidly passes the blood–brain barrier (blood–effect site equilibration half-life, t_{1/2ke0}, 1–10 min) ensuring a rapid onset of analgesic effect^{2,4}.

It is metabolized in the liver by CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 to norketamine (via N-demethylation) with subsequent metabolism of norketamine into 4-, 5- and 6-hydroxynorketamine (by CYP2A6 and CYP2B6).

Elimination of norketamine and the hydroxynorketamines occurs after glucuronidation in the liver, through the kidney and bile [16–18]. After of intravenous ketamine administration, concentrations drop rapidly and norketamine concentrations exceed the ketamine concentration^{5,6}.

It has been used for the management of acute and chronic pain at sub-hypnotic doses with good results, but also in cases of acute trauma and minimal side effects.

Bibliography.

1. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology* 2010; 113: 876–86.
2. Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2417–29
3. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, Olofsen E. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2009; 111: 892–903.
4. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Aarts L, Bauer M, Sarton E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 258–67.
5. Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, Kurkinen KJ, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010; 14: 625–29.
6. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A, Kharasch E, Sarton E. Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology* 2011; 114: 1435–45.

DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
ANESTHESIOLOGIST AND PAIN MEDICINE
HOSPITAL GENERAL XOCO, SEDESA

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

Dra. Jazmín Angélica Zavaleta Méndez

Anestesióloga. Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Ignacio Zaragoza". Cuernavaca, Mor.

Email: jaz_rdn6@hotmail.com

Resumen. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de los últimos 5 años, sobre el uso de ketamina para el manejo del dolor en el paciente traumatizado, en el ámbito prehospitalario y hospitalario.

En total se revisaron 39 artículos (64% son artículos de revisión, 30% de investigación y 2.5% meta-análisis y reportes de caso).

La ketamina es un fármaco utilizado como inductor y anestésico intravenoso; a dosis subanestésicas proporciona una buena analgesia para pacientes en los que el uso de opioides no está indicado debido al riesgo de depresión respiratoria y / o cardiovascular.

Palabras clave. Ketamina, dolor, analgesia, trauma, ámbito prehospitalario, ámbito hospitalario.

Abstract. Ketamine is a drug used as inducer and intravenous anesthetic; at sub-anesthetic doses provides good analgesia for patients where the use of opioids is not indicated due to the risk of respiratory and/or cardiovascular depression.

It is a good alternative for the prehospital management of trauma patients. A bibliographic review of articles from the last 5 years was carried out about the use of ketamine to manage pain in trauma patients, either in prehospital or hospital stay.

A total of 39 articles were reviewed (64% review articles, 30% research articles and 2.5% meta-analysis and case reports).

Keywords. Ketamine, pain, analgesia, trauma, prehospital environment, hospital setting.

I. INTRODUCCIÓN.

Si bien existen múltiples combinaciones farmacológicas para el control del dolor en el paciente con trauma, éstas no están exentas de complicaciones y efectos adversos con su uso indiscriminado, por tiempo prolongado o dosis altas; además que hablando del paciente con trauma, que por definición es un "paciente crítico" con afectación de varios sistemas que ponen en riesgo su vida, es de vital importancia que estos fármacos no agraven el estado clínico del paciente. Las combinaciones farmacológicas de mayor uso en la actualidad se basan en el manejo del dolor utilizando opioides, AINEs o la mezcla de ambos a diferentes dosis, asociándose sobre todo a depresión respiratoria y cardiovascular; además de la necesidad de contar con una vía de administración adecuada. El uso indiscriminado de opioides, sobre todo por tiempo prolongado y a altas dosis ha demostrado que influye en el desarrollo de síndromes hiperalgésicos y a la conversión del dolor agudo en dolor crónico de difícil control.

Si bien la Ketamina; fármaco antagonista del receptor N-metil-D-aspartato, se encuentra disponible desde hace más de 50 años, su uso fue relegado debido a sus múltiples efectos colaterales sobre todo asociado al Sistema Nervioso Central (SNC). En la última década ha resurgido, debido a múltiples investigaciones en relación a sus diversos mecanismos de acción, sobre todo el asociado al receptor antes mencionado, demostrándose que se trata de un fármaco seguro, versátil, de fácil administración (múltiples vías de administración confiables) y barato, que puede ser empleado como una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor prehospitalario en el paciente con trauma cuando es utilizado a dosis subanestésicas, favoreciendo así a estancias en el lugar del siniestro más confortables, extracciones difíciles y prolongadas con un índice de dolor mínimo y con los reflejos protectores de vía aérea y nivel de consciencia adecuados. En el siguiente estudio, se realizará un despliegue de los aspectos farmacológicos de la Ketamina que le permiten ser catalogada como un fármaco lo más cercano al ideal en estos escenarios.¹⁻⁴

II. ASPECTOS BASICOS DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON TRAUMA.

El manejo del dolor en forma general ha tomado gran

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

relevancia en los últimos años no solo debido a su gran incidencia sino a la diversidad de enfermedades que lo originan y las múltiples presentaciones que en él se pueden identificar. Tal relevancia ha sido además influenciada por los avances en el conocimiento de su fisiopatología, (la identificación de las vías de conducción e integración, receptores NMDA por Davies en 1986 y moduladores relacionados etc.), modalidades, y efectos deletéreos en los diversos pacientes que lo padecen, convirtiéndose así en un grave problema de salud pública. Hablando del paciente politraumatizado, nos enfrentamos a un dolor de presentación súbita e intensa, asociado a diversas injurias en el individuo, y que modifica la presentación y evolución del mismo. Aunado a ello, la identificación del tipo, origen e intensidad del dolor en el paciente traumatizado se torna particularmente difícil en el entorno prehospitalario por diversos factores (condición clínica del paciente, capacidad y características de la extracción y transporte del enfermo, acceso oportuno a vías de administración de fármacos, etc). Estas deficiencias se prolongan en la mayoría de los casos en los servicios de urgencias e incluso en el área de recuperación postquirúrgica, derivando en la llamada "oligoanestesia".¹⁻⁶

Diversos datos sugieren que el dolor postoperatorio es tratado inadecuadamente en más del 30-50%, asociándose además a una larga convalecencia, un retardo para la reincorporación a las actividades laborales, estrés psicológico, baja satisfacción del sistema de salud y falla a la participación del paciente en su terapia de rehabilitación, además de que continúa siendo una de las principales complicaciones de los pacientes quirúrgicos.⁷⁻⁹

Aún peor, se reporta que el 70% de los pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos (UCI) médico-quirúrgicas padecen dolor y el 63% de estos fue moderado a severo. Aunado a esto, aquellos pacientes con falla respiratoria aguda, falla orgánica múltiple y sepsis padecieron dolor de diversa intensidad en sus tres últimos días de vida.^{2,7,9,10} Por otro lado, diversas publicaciones concuerdan en que el dolor postoperatorio en pacientes con trauma puede persistir hasta doce meses después del evento traumático, por ejemplo, a partir del 2000 se encuentra una prevalencia de dolor crónico hasta de 12 meses después de cirugía (toracotomía o amputación) o evento traumático en un 50% y 67% respectivamente. También se demostró que la presencia de dolor severo al momento del arribo a urgencias es un predictor de desarrollo de dolor crónico hasta 6 meses después del traumatismo, y la presencia de dolor 3 meses después de la injuria se convertirá un predictor para la presencia de dolor de 1 a 7 años después del trauma ortopédico.^{8,11} En todas estas publicaciones, el común denominador es la presencia de hiperalgesia secundaria probablemente a un aumento del dolor y nocicepción por un tratamiento inadecuado en tipo y tiempo.

Hablando del paciente politraumatizado, el dolor está íntimamente ligado a la intensidad del trauma e inicia en el momento en que el cuerpo es sometido a un daño tisular, lo que lleva a la activación de los nociceptores en el sitio dañado, lo que se relaciona con la importancia de un tratamiento de este lo

antes posible a fin de disminuir sus efectos colaterales.¹² El escenario de dolor lo podemos encontrar en tres principales ámbitos: urgencia, curación y rehabilitación,⁹ siendo este de diversa magnitud, por lo que una intervención oportuna para el control adecuado de este se reflejará en el pronóstico de los pacientes, ya que disminuye las respuestas endócrinas, metabólicas a nivel sistémico que agravan el estado de por sí crítico del enfermo y aumentan su morbimortalidad, además de que al obtener un tratamiento apropiado del dolor las respuestas de hiperexcitabilidad a nivel central que pueden modificar un dolor agudo a crónico son disminuidas, disminuyendo así la incidencia de cuadros de hiperalgesia crónica a futuro.^{7,9} En el ámbito prehospitalario, diversos estudios coinciden en que la identificación y manejo de este es ineficaz en la mayoría de los casos, en algunos de ellos, se menciona que los factores para una analgesia efectiva se basan en manejo con morfina, en menos de tres horas y con una escala VVAS de 70 o mas. En este contexto, Archer y cols.⁸ encontraron en un estudio dirigido a pacientes con trauma ortopédico, que el 59% de ellos presentaron dolor de moderado a severo y 73% de moderado a severo que interfería con la actividad al momento de su ingreso a urgencias. Sin embargo, el 86% de ellos, el nivel de dolor disminuyó considerablemente con un tratamiento adecuado, presentando solo un 22% con difícil control (13% de la población total examinada), asociándose este hecho a mayores síntomas depresivos, coincidiendo con estudios previos que tasan la prevalencia de depresión en pacientes sobrevivientes de trauma severo ente un 30 a 40%; lo que evidencia la importancia de un control adecuado del dolor en este tipo de pacientes.^{8,10}

Tal es la relevancia de estos hechos que en el V Consenso de la Conferencia de Cuidado Intensivo celebrada en Bruselas en 2003 se determinó que: "Al paciente grave debe de administrársele suficiente analgesia para aliviar su dolor y angustias; si tales analgésicos aceleran la muerte, este doble efecto no se debe reducir de la meta primaria de asegurar confort". Además que se han implementado diversas guías de tratamiento y prevención y estándares para su evaluación, otorgándole incluso el carácter del "quinto signo vital" en la exploración física.²

El dolor se asocia a la aparición de eventos adversos o como trombosis venosa profunda, infecciones, episodios isquémicos, neumonía e instalación de dolor crónico entre otros.^{7,13}

Se ha demostrado que una analgesia inadecuada (en cantidad, calidad y tiempo) se asocia a resultados altamente dañinos para el paciente, tales como inmunodepresión, trastornos del sueño, aumento de la respuesta al estrés (taquicardia, hipertensión, hiperglicemia, estado hiperadrenérgico) que conlleva a desnutrición aguda severa, modificaciones en el flujo sanguíneo tisular (hipoxia, acidosis secundaria, alteración en la distribución de los líquidos corporales, alteraciones del gasto cardíaco), que además de agravar el estado crítico del paciente se ven relacionados con alteraciones en el metabolismo y eliminación de los fármacos (incluyendo obviamente los analgésicos) lo que perpetua el círculo vicioso y contribuye a la morbimortalidad -al asociarse a la aparición de eventos adversos como trombosis venosa profunda, infecciones, episodios isquémicos, neumonía - y a la evolución a estados dolorosos crónicos. Entre las

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

modificaciones más asociadas a este último hecho podemos mencionar las alteraciones en el gasto cardiaco, flujo sanguíneo, riego sanguíneo y tisular y la hipoalbuminemia.^{1,2,13-14}

En términos generales la fisiopatología del dolor en el paciente con trauma inicia cuando se origina una lesión tisular, que independientemente de la magnitud de esta originara, en menor o mayor grado, la liberación de sustancias estimulantes de las fibras A y C del asta dorsal de la medula espinal (iones Hidrógeno (H), Potasio (K), bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, etc) con el objetivo de iniciar la propagación del estímulo doloroso a los centros nerviosos superiores (Tálamo, Corteza/Insula, Corteza anterior cingulada y sensorial primaria) en donde se lleva a cabo la integración de la respuesta dolorosa y que determinará las respuestas vegetativas, motoras y emocionales dependientes de la liberación de diversas sustancias tales como la hormona corticotropa (ACTH), ADH, cortisol, renina, catecolaminas, lactato y ácidos grasos libres, entre otras. Es importante señalar que durante la propagación del estímulo doloroso se inician a su vez los diversos mecanismos de modulación del dolor, tanto favorecedores como inhibidores (aumento de betaendorfinas, encefalinas, sustancia P, serotonina, ácido gamaaminobutírico-GABA- etc), , además que la intensidad de estas respuestas estarán determinadas por diversos factores, entre los más importantes se mencionan la magnitud del daño, es estado clínico previo del paciente y la plasticidad del SNC; siendo esta última la encargada de determinar si el dolor originado será solamente de tipo agudo o evolucionará a un estado crónico o bien, tornarse a estados dolorosos especiales como la alodinia (disminución del umbral doloroso) o la hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo doloroso).^{2,15-16} Estas respuestas están determinadas por la activación del receptor NMDA, el cual es el encargado de la regulación de los procesos inflamatorios, neuropáticos y la activación y/o exacerbación de dicha hiperalgesia, al mediar los procesos de aprendizaje, memoria y plasticidad neuronal, teoría en la que se basan nuevas opciones de tratamiento farmacológico actualmente.¹⁷

En términos generales la fisiopatología del dolor en el paciente con trauma inicia cuando se origina una lesión tisular, que independientemente de la magnitud de esta originara, en menor o mayor grado, la liberación de sustancias estimulantes de las fibras A y C del asta dorsal de la medula espinal (iones Hidrógeno (H), Potasio (K), bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, etc) con el objetivo de iniciar la propagación del estímulo doloroso a los centros nerviosos superiores (Tálamo, Corteza/Insula, Corteza anterior cingulada y sensorial primaria) en donde se lleva a cabo la integración de la respuesta dolorosa y que determinará las respuestas vegetativas, motoras y emocionales dependientes de la liberación de diversas sustancias tales como la hormona corticotropa (ACTH), ADH, cortisol, renina, catecolaminas, lactato y ácidos grasos libres, entre otras. Es importante señalar que durante la propagación del estímulo doloroso se inician a su vez los diversos mecanismos de modulación del dolor, tanto favorecedores como inhibidores (aumento de betaendorfinas, encefalinas, sustancia P, serotonina, ácido

gamaaminobutírico-GABA- etc), , además que la intensidad de estas respuestas estarán determinadas por diversos factores, entre los más importantes se mencionan la magnitud del daño, es estado clínico previo del paciente y la plasticidad del SNC; siendo esta última la encargada de determinar si el dolor originado será solamente de tipo agudo o evolucionará a un estado crónico o bien, tornarse a estados dolorosos especiales como la alodinia (disminución del umbral doloroso) o la hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo doloroso).^{2,15-16} Estas respuestas están determinadas por la activación del receptor NMDA, el cual es el encargado de la regulación de los procesos inflamatorios, neuropáticos y la activación y/o exacerbación de dicha hiperalgesia, al mediar los procesos de aprendizaje, memoria y plasticidad neuronal, teoría en la que se basan nuevas opciones de tratamiento farmacológico actualmente.¹⁷

La principal localización de este receptor son las células del asta dorsal de la medula espinal. Consiste básicamente en un canal iónico permeable al Calcio y en menor cantidad a Na y K; en condiciones normales o de reposo este canal se encuentra bloqueado por un ion Mg. El bloqueo termina cuando el receptor es estimulado por sustancias excitatorias, principalmente el glutamato, que median la acumulación de radicales libres que desplazan al Mg de su sitio de unión permitiendo la despolarización de la membrana con la entrada masiva de ion Calcio al interior de la célula, lo que promueve la liberación de segundos y terceros mensajeros (prostaciclina y óxido nítrico) e iniciando la propagación del estímulo a nivel central. Es en este proceso que se activan las neuronas de "amplio rango" originando el fenómeno de "Wind up", es decir, un aumento de la zona de neuronas nociceptivas espinales y de la intensidad de respuesta de estas a los estímulos adecuados, lo que esta ampliamente relacionadas a los estados hiperalgésicos, alodinia y dolor crónico, sobre todo cuando la analgesia es inadecuada, por estimulación repetitiva de las fibras nerviosas tipo C, recordando además, que el óxido nítrico per se, puede activar algunas otras vías centrales de sensibilización al dolor tanto presinápticos como postsinápticos.^{7,13,18-20}

III. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS DE LA KETAMINA.

La ketamina fue inicialmente sintetizada en 1962 basado en las investigaciones previas de Greifensteins (Universidad de Michigan) sobre el compuesto CI-581, es decir, la Ciclohexilamina. Domino quien buscaba el anestésico ideal que cubriera los requisitos de inducir amnesia, analgesia, pérdida de la consciencia e inmovilidad con pocos efectos colaterales; si bien esto no fue del todo posible, publica el primer reporte de sus efectos farmacológicos en humanos, permitiendo su introducción a la práctica médica en 1964, donde tuvo un rol preponderante en el manejo de pacientes politraumatizados en la Guerra de Vietnam. A más de 50 años de su introducción clínica, la Ketamina continúa manteniendo esa posición especial, tal es así que actualmente la FDA indica su uso en los siguientes casos:

1. Anestesia única para procedimientos a médicos que no necesitan a relajación muscular.

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

2. Inducción de la anestesia precediendo a otros anestésicos generales.

3. Suplementario de drogas como el óxido nítrico.^{18,19,21}
En el 2005, el Centro de Evidencias Cochrane la acredita como efectiva para disminuir los requerimientos de opioides (morfina específicamente) en las primeras 24 horas del postoperatorio a dosis subanestésicas.

A pesar de que su uso anteriormente se limitó a circunstancias clínicas especiales, debido sobre todo a sus efectos psicógenos desagradables, presentes en el 12% de los casos y a su uso como droga recreativa, los avances relacionados con el entendimiento de su mecanismos de acción han originado un resurgimiento en la popularidad de esta versátil droga, no solo como fármaco inductor sino principalmente como una excelente alternativa para el manejo del control agudo y crónico, encontrándose incluso en estudio sus propiedades antidepressivas.^{15,16,21}

Desde 1964, la ketamina fue introducida como anestésico por Carssen y Domino¹⁵, ha fascinado a la historia, su perfil de seguridad fue llave para los soldados heridos en la guerra de Vietnam. Sus efectos colaterales han contribuido a sus usos o como droga recreativa. Sin embargo, actualmente juega un rol importante en el control del dolor y se encuentran en investigación sus efectos como terapia antidepressiva.¹⁵

Diversos estudios que datan desde 1991 han comprobado que los efectos psicógenos desagradables que se presentaban con la Ketamina a dosis anestésicas no son perceptibles cuando esta se asocia con algún otro fármaco inductor como el Propofol y sobre todo cuando la Ketamina es utilizada a dosis subanestésicas, tal y como lo comprobaron las primeras investigaciones de Sadove; además de constatar que los efectos hemodinámicos y cerebrales son inocuos con estas modalidades de uso, incluso en cardiomiopatías dilatadas y trauma craneoencefálico.^{6,22-23}

La ventaja terapéutica de la Ketamina está íntimamente ligada a las concentraciones sanguíneas con las que se desee trabajar, obteniendo efectos que van desde una zona muda o sin efecto (0.1 mg/ml), una zona analgésica conocida también como de pseudonarcosis (0.1-0.35 mg/ml), una zona de anestesia disociativa (0.35-0.4 mg/ml) y una zona de saturación (por encima de 0.5 mg/ml) que es donde observaremos los principales efectos adversos tanto hemodinámicos como psicógenos.²²

Este nuevo auge se debe a que la Ketamina es hoy considerada como un fármaco neuromodulador con un mecanismo de acción múltiple que le permite actuar sobre diversos tipos de dolor, tanto agudo como crónico (principalmente el neuropático), intensidades, facilitado además por las variadas

vías de administración que podemos utilizar, tales como nasal, oral, intradérmica, intravenosa, peridural, subcutánea, transdérmica, tópica, intratecal, etc, lo que le confiere un alto perfil de seguridad y disponibilidad para los diversos entornos clínicos.^{16,24-25}

Los datos actuales en la literatura muestran diversos niveles de evidencia para su uso:

Reducción de intensidad del dolor postoperatorio: 1A
Disminución de náusea y vómito postoperatorio: 1B

Disminución de los requerimientos de opioides (principalmente morfina) en un 30-50%: 1A⁷

La ketamina es un medicamento que pertenece a la familia de las fenciclidinas, cuyo principal sitio de acción a nivel central es el sistema de proyección tálamo-cortical; al que se le confiere un carácter disociativo, ya que por un lado, deprime de manera selectiva el funcionamiento de las neurona del Tálamo y la Corteza (áreas de asociación central) y por otro, estimula al Sistema Límbico, lo que origina una disociación electrofisiológica entre los anteriores, es decir, entre las vías mesencefálicas y talámicas y una disociación del individuo con el medio que lo rodea; este último tipo de "disociación" se encuentra relacionado con la transmisión de componentes afectivos y emocionales de la médula espinal a los centros integradores debida a la depresión de la transmisión de los impulsos en la formación reticular media.^{9,13,26} Por otro lado, se cree que a nivel periférico, deprime la transmisión de los impulsos de la Médula Espinal a la formación Reticular Medular, lo que permite el paso de la información afectiva y emocional del dolor a los centros cerebrales superiores.⁶

Desde 1980 se considera como principal mecanismo de acción de la Ketamina el antagonismo no competitivo sobre el receptor NMDA, el cual ha sido relacionado con el desarrollo y diferenciación del sistema nervioso, así como en funciones tales como memoria, aprendizaje y plasticidad sináptica. Para términos generales podemos dividir su mecanismo de acción en dos grandes grupos: aquellos que son Glutamato dependientes y los Glutamato independientes.^{13,21}

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

Glutamato-dependientes.

Este mecanismo es uno de los más estudiados actualmente y es al que se le confieren las principales propiedades analgésicas de la Ketamina. Esta actúa en los sitios de unión de la penciclidina de receptor NMDA. Esta interacción se lleva a cabo este receptor se activa por un estímulo nociceptivo intenso, repetitivo y un prolongado en el tiempo, y origina que el canal iónico permeable a Calcio y otros iones se abra y permita la entrada masiva de estos iones, originando el fenómeno de "Wind-up" o de aceleración en la despolarización, originando la sensibilización central del dolor;⁶ al interactuar en estos sitios de unión la Ketamina bloquea de manera no competitiva la entrada del ion Calcio al interior de la célula originado que no se produzcan señales dolorosas y por lo tanto se bloquee la sensibilización del dolor.^{7,9,21} Para que este bloqueo sea efectivo, se necesita una concentración de 2-50 mg de Ketamina.¹⁸ Estudios recientes indican que existe cuando menos un sitio de unión además del anterior, el cual estaría relacionado con una disminución en la frecuencia de apertura del canal iónico del receptor NMDA.²⁷

Glutamato independientes.

Receptores opioides: su interacción esta básicamente relacionada con los receptores de tipo mu (a nivel espinal y cerebral) delta y kappa, sin que tengan una gran relevancia en sus efectos analgésicos.¹⁸ ya que la afinidad de la Ketamina al receptor opioide mu, por ejemplo, es 5 veces menor que la unión de esta al receptor NMDA Por otro lado, se sabe actualmente que la interacción con el receptor kappa está más relacionado con los efectos simpaticomiméticos de la ketamina.¹⁹

Sistema Gabaérgico: el GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, basa su acción en el aumento de la conductancia de la clorina. La ketamina interactúa con este sistema inhibitorio de manera agonista, otorgando propiedades analgésicas a nivel espinal y solo cuando hablamos de altas concentraciones de Ketamina.^{18,19}

Sistema Monoaminérgico: la Ketamina induce un estado hiperalgésico como respuesta sinápticas prolongada, debido a que este fármaco origina una la liberación sostenida de norepinefrina, dopamina y serotonina a la circulación central como consecuencia del estímulo sobre las neuronas noradrenérgicas y la inhibición de las respuestas neuronales y extraneurales a las catecolaminas, dicho efecto se encuentra principalmente a concentraciones plasmáticas altas, como se mencionó anteriormente.^{9,18,23}

Sistema Muscarínico: la interacción de la Ketamina es de tipo inhibitoria sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos tanto en la corteza cerebral (responsable de muchos de sus efectos físicos) y a nivel postsináptico en el músculo esquelético (receptor nicotínico) pudiendo aumentar el tono muscular, se cree que los efectos colinérgicos de la ketamina pueden ser antialgésicos mas que analgésico, ya que la acetilcolina juega un papel importante en la inhibición dolorosa a nivel de la médula espinal.^{19,23}

Otras interacciones: la Ketamina interactúa con los canales iónicos voltaje dependientes de K, Na y Ca de manera inhibitoria, lo que la relaciona con la anestesia local (como estabilizador de membrana celular) y efectos psicodislépticos. Se ha postulado que al originar una depresión de la función de los canales de Na, la ketamina obtiene un efecto de anestésico local, sin embargo se requieren concentraciones sumamente mayores a las requeridas en una anestesia general. Por otro lado, al interactuar con los canales de Ca, la ketamina promueve la relajación del músculo liso a nivel miocárdico y vascular, no solo al estimular los canales voltaje dependientes sino favoreciendo la movilización de los depósitos del ion Ca a nivel intracelular.^{18,23}

Se le ha conferido a la Ketamina ciertos niveles anti-proinflamatorios relacionados con sus efectos antihiperalgésicos al inhibir la liberación del FNTa, IL6 (suprimiendo la activación del receptor TL4) lipopolisacáridos de los macrófagos activados⁷; disminuye también la adhesión plaquetaria y leucocitaria, la formación del ácido nítrico, disminuye la activación de granulocitos, principalmente cuando es usada a dosis subanestésicas, que van desde los 0.25mg/kg hasta 0.5mg/kg, reportándose estos efectos antiinflamatorios incluso 7 días después de su administración.^{13,15,23} Por lo que

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

actualmente se recomienda que la Ketamina sea considerado un regulador de la homeostasis inmunológica en condiciones de estrés.²⁸

IV. KETAMINA Y LA ATENCION PREHOSPITALARIA.

El dolor agudo y trauma convergen íntimamente originando una necesidad importante de identificación, estratificación y control adecuado del primero a fin de aliviar, en la medida de lo posible, el discomfort de los pacientes. Se dice que una analgesia prehospitalaria ideal es aquella que logra un control adecuado del dolor en menos de 10 minutos conservando los estímulos verbales y sin efectos colaterales, como depresión respiratoria, hemodinámica y neurológica, ya que en los pacientes politraumatizados dicha estabilidad es crucial. Diversos estudios señalan los beneficios de un manejo adecuado del dolor a nivel prehospitalario, no solo porque mejor las condiciones clínicas del paciente, sin ademas porque puede facilitar el diagnostico y tratamiento dentro del hospital, disminuye el tiempo de estancia en el servicio de urgencias, facilita la extracción y traslado del sitio del siniestros al hospital y disminuye a corto y largo plazo los efectos físicos y psicológicos de los pacientes, siendo una excelente alternativa en escenarios difíciles tales como heridos de guerra o pacientes atrapados en el sitio del accidentes. De hecho, Berben y cols.¹² en un estudio con 450 pacientes de trauma admitidos en las unidades de emergencia, encontraron que los pacientes con contusiones y esguinces, que no han sido medicados para el dolor, presentan una escala mayor de este al momento de la atención, comparados con aquellos pacientes críticos, posiblemente asociado a procedimientos diagnósticos dolorosos^{7,12,16,23,29-30} Por otro lado, una vez controlado el dolor de manera eficaz, se disminuye la incidencia de dolor crónico en este tipo de pacientes, el cual puede presentarse hasta un 63% a un año del percance.³⁰⁻³¹

Sin embargo, diversos estudios coinciden que la estadificación y control del dolor es insuficiente, no solo en el ámbito prehospitalario, sino en los servicios de urgencias; en un estudio dirigido en Holanda se evaluó como era estadificado y tratado en dolor en pacientes con trauma por los profesionales de salud prehospitalarios, identificando que la estadificación del dolor se llevaba a cabo mediante apreciaciones clínicas sin instrumentos validados de estadificación y que el tratamiento era basado en la experiencia del profesional y no por guías o protocolos de manejo específicos, esto asociado ademas a que la mayoría de estos carecían de conocimientos suficientes en relación a las interacciones fisiológicas entre dolor y trauma, consecuencias de tratamiento inadecuado de este y sus efectos en la recuperación de los pacientes. Uno de los hallazgos mas relevantes fue el temor a los efectos colaterales del uso de opioides en estos pacientes, además que el manejo frecuentemente de basaba en el dicho "trata primero lo que te mata primero", estos hallazgos coinciden con los reportados por Bijur et al, los cuales demostraron que el personal medico y de enfermería no basan sus decisiones de control del dolor en las escalas de intensidad del mismo reportados por los pacientes. Una de las problemáticas mas comunes, es la valoración inadecuada de las escalas del dolor, problemática que se agrava en pacientes especiales tales como aquellos con intubación traqueal, críticamente enfermos o aquellos con alteraciones del lenguaje o consciencia que los hacen incapaces de comunicarse con el personal de salud.^{12,30,31}

Frecuentemente, la analgesia prehospitalaria se basa en el uso de opioides (de los cuales los más usados son fentanyl y morfina) y dados los efectos adversos de estos cuando se usan a dosis altas o repetidas, la analgesia a menudo es subóptima, principalmente por el temor a agravar las condiciones clínicas del paciente.^{30,32}

La ketamina se señala como una alternativa eficaz y segura para el control del dolor en la atención prehospitalaria y de urgencias, ya sea sola o en combinación con opioides (disminuyendo el consumo de estos y de sus efectos colaterales, principalmente náusea, vómitos y depresión cardiorrespiratoria) además de que a dosis subanestésicas aparentemente no causa un aumento importante en la frecuencia o la severidad de los efectos colaterales y por ende no influye en la situación clínica del paciente. Una de las ventajas de su uso prehospitalario es que puede ser administradas aun cuando no se cuenta con un monitoreo avanzado en el sitio del accidente.³³ Aún más, ante la presencia de un paciente con alta tolerancia al consumo de narcóticos, la Ketamina se presenta como una alternativa segura de manejo.^{4,29}

Entre las ventajas que posicionan a la Ketamina como un tratamiento eficaz en el control del dolor en el área prehospitalaria podemos señalar:

- Mantenimiento de la hemodinamia del paciente, gracias a la estimulación simpaticomimética lo que origina la liberación de catecolaminas e inhibe la recaptura de noradrenalina.³⁴
- Nula depresión respiratoria. La desaturación de O_2 y la pérdida de la vía aérea son mínimas, no altera la respuesta ventilatoria al CO_2 . En estudios con voluntarios sanos, la ketamina ha antagonizado la hipoventilación inducida tras la administración de opioides.^{25,34}
- Evita y mejora el broncoespasmo y mejora la distensibilidad pulmonar, mediante un mecanismo miorelajante sobre el músculo liso bronquial, induce broncodilatación (relacionado con sus efectos simpaticomiméticos, por inhibición de los efectos espásticos de la histamina y carbacol, por disminución de

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

los niveles de Oxido Nítrico, acción inflamatoria directa y por aumento de los niveles de catecolaminas endógenas que estimulan los receptores B2).^{2,7,13,15,25,35}

- Util para intubación de secuencia rápida o en la instrumentación de una vía aérea difícil o de acceso limitado, ya que mantiene los reflejos laríngeo y faríngeo, disminuyendo el riesgo de broncoaspiración, recordando que los pacientes politraumatizados se les considera pacientes con estomago lleno. Además, su uso es altamente recomendado en aquellos pacientes con vía aérea difícil previamente identificada y que requieren manejo avanzado de la misma, lo que reviste gran importancia ya que las complicaciones por un vía aérea fallida son comunes en este tipo de pacientes.^{9,11,13,34-37}

- Promueve la motilidad gástrica y disminuye la incidencia del vómito.³⁴

- En el sitio del accidente, provee amnesia al dolor y a los eventos desencadenantes, por lo que su uso es ampliamente reconocido en cirugía de guerra y en situaciones de desastre, en donde no se cuenta con personal adecuado (en calidad y cantidad), monitoreo o incluso cuando la anestesia general de manera tradicional y óptica no está al alcance.^{34,36}

- Su uso para sedación en pacientes con excitación o actitudes violentas, incluso aquellos con intoxicación por cocaína, los cuales por su estado de agitación dificultan el acceso a una vía intravenosa y a un manejo avanzado de la vía aérea, por o cual la vía intranasal o intramuscular representan una alternativa adecuada.³⁸

La Ketamina resulta de gran importancia en situaciones en donde la extracción del paciente es difícil, ya sea que se requiere que esta sea inmediata independientemente de las lesiones relacionadas o bien, aquellas extracciones que pueden prolongarse durante horas; tomando en cuenta que mas del 80% de los pacientes con fracturas de extremidades sufren dolor intenso, sin mencionar aquellos pacientes con amputaciones traumáticas, los bolos repetidos de Ketamina permiten una extracción menos dolorosa en cualquiera de las situaciones mencionadas, ya que se ha reportado estrategias

de control de dolor en este tipo de pacientes consistentes en la administración de un bolo de ketamina para facilitar la manipulación de fracturas y la extracción de pacientes y bolos posteriores a dosis subanestésicas para el control del dolor generado por estas.^{29,34} Svenson y cols.³⁶ en un estudio retrospectivo que incluyo pacientes politraumatizados que requirieron transporte aéreo señalan que el uso de Ketamina fue crucial e pacientes con altas necesidades de analgesia cuyas condiciones hemodinámicas no eran del todo favorables y cuyo control del dolor no fue satisfactorio con el uso de opioides; así mismo, Bredmose en un estudio que incluyó 1030 pacientes con trauma atendidos por el servicio prehospitalario del The Royal London Hospital, la Ketamina fue una alternativa segura sin pérdida de la vía aérea desaturación o reacciones de emergencia clínicamente significativas, señalando que la piedra angular en su uso adecuado radica en el conocimiento de las propiedades, dosis y efectos de este fármaco. En relación a esto, cabe recordar que la dosis utilizada no es acumulativa, es decir, incluso con dosis disociativas, no es progresivo y dosis adicionales no lo prolongan o profundizan la sedación.^{13,36}

Las fracturas de huesos largos y de columna vertebral tienen una alta incidencia en los accidentes de tráfico y situaciones de desastres, lo cual representa un escenario con escalas de dolor moderadas a severas, en donde el uso de Ketamina a dosis de 0.5mg/kg disminuyeron significativamente el dolor originado por estas lesiones, sin los efectos colaterales relacionados con altas dosis de opioides y menor incidencia de dolor crónico.³⁹

Una ventaja adicional de la Ketamina en el área prehospitalaria es que puede ser utilizada por vía intranasal, en aquellos pacientes en los cuales no se cuenta con un acceso venoso y que requieren de manera urgente control del dolor y sedación, disminuyendo la escala del dolor de 10 a 3 en menos de diez minutos, con un nivel de absorción e inicio de acción rápidos gracias a la rica vasculatura de la mucosa nasal.^{29,32}

V. KETAMINA Y OPIOIDES

El uso de opioides, principalmente la morfina, en el dolor por trauma tiene un papel primordial, dados los diversos mecanismos de acción de

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

estas drogas, sin embargo, se han asociado al desarrollo de hiperalgesia y síndromes de dolor crónico. En el paciente con trauma, estos síndromes dolorosos se relaciona principalmente a la sensibilización del SNC, por medio de estímulos dolorosos repetidos, intensos y prolongados en el tiempo además del uso de opioides cuando el dolor es de difícil control; en donde el glutamato y sus receptores principalmente el NMDA tienen el principal rol, ya que su activación aumentada se asocia con estados inflamatorios, dolor neuropático, además de que pueden llevar a cambios estructurales en las neuronas de segundo.^{1,3,11,15,24} Estudios dirigidos a la presencia del síndrome de miembro fantasma en pacientes con amputaciones traumáticas, relacionan la pérdida de nervios aferentes tras la lesión con la desinhibición de las neuronas del asta dorsal de la medula espinal, y el desarrollo del síndrome doloroso crónico.¹⁷

Diversos estudios farmacológicos sostienen que la administración de dosis subanestésicas de ketamina a los opioides pueden prevenir el desarrollo de hiperalgesia y síndromes dolorosos, al disminuir la sensibilidad central al dolor, por medio de su acción de los receptores NMDA sobre la antinocicepción y pronocicepción del dolor¹¹ de hecho se sugiere que la administración de ketamina sea previa al inicio del uso de opioides para que esta protección contra la cronicidad del dolor sea más efectiva.^{7,17}

Por otro lado, el uso combinado de opioides y ketamina confiere un control más adecuado del dolor en general, lo que reviste mayor importancia en los pacientes con trauma, en donde este es en la mayoría de los casos de moderada a severa intensidad. En algunos estudios se reportan hasta una reducción entre el 40 a 60% en promedio de la dosis total de opioide, lo que confiere además una disminución en los efectos clínicos colaterales inmediatos del uso de dosis altas de opioides, tales como depresión respiratoria, pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, somnolencia, náuseas, vómitos, depresión cardiovascular, etc., lo que representa una gran ventaja en los pacientes con trauma críticamente enfermos, en donde una estabilidad hemodinámica, sin deterioro de consciencia y menor riesgo de broncoaspiración con un adecuado control del dolor son cruciales en un escenario prehospitalario.^{5,9,19,39}

En un estudio chileno, se reportó que el uso de ketamina en pacientes con dolor refractario a morfina, originó un alivio del dolor en el 39% de los pacientes reportados con dolor severo y en un 61% en aquellos con dolor leve, tras 15 minutos de la dosis de 0.5 mg/kg en bolo lento y continuando con la infusión de 0.2/mg/k/h.⁶

VI. KETAMINA Y TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE).

Históricamente dentro de las contraindicaciones de la Ketamina, el TCE ha figurado como una de las principales, relacionado sobre todo al aumento de la Presión Intracraneal (PIC) conferida al uso de este fármaco. Sin embargo, los últimos reportes de sus efectos neuroprotectores han derivado a una reevaluación de su uso. De hecho, existe actualmente un nivel de evidencia 2B en relación a que este fármaco no aumenta la PIC en TCE severo siempre y cuando los pacientes se encuentren sedados y bajo control ventilatorio, lo que deriva a que el TCE como tal, no sea considerado actualmente como contraindicación absoluta de la Ketamina, a excepción de la presencia de masas ocupativas a nivel del SNC y de hidrocefalia.^{6,13,19,33,40}

Entre los efectos neuroprotectores de la ketamina en el SNC, sobre todo en pacientes traumatizados se mencionan:

- Vasodilatación cerebral, mejorando secundariamente la perfusión cerebral.
- Inhibición del metabolismo cerebral.
- Disminución de la apoptosis neuronal
- Atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica al daño hístico
- Mantenimiento de la presión de perfusión cerebral
- Propiedades anticonvulsivas.

Estos efectos están íntimamente relacionados a la inhibición de los receptores NMDA, por medio de la reducción de la cantidad de Calcio al interior del canal, lo que disminuye la actividad de cascadas de kinasas proinflamatorias y por otro lado la vasodilatación inducida por este receptor en áreas adyacentes a la lesión.^{6,15,33,36,41}

Sin embargo, en politraumatismos severos, en donde la ventilación se encuentra comprometida, se ignora el mecanismo de acción, se sospecha de masas ocupativas a nivel de SNC etc., se recomienda el tratamiento con fármacos convencionales, hasta que los niveles de

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

evidencia no comprueben totalmente la seguridad del uso de ketamina en estas situaciones).

VII. DOSIS.

La dosificación óptima para la Ketamina continua actualmente siendo controversial, pero los diversos estudios farmacológicos concluyen en que entre más baja sea la dosis empleada, mayor selectividad tendrá esta droga con el receptor NMDA.³

La Ketamina, como cualquier otro fármaco, tiene su ventana terapéutica, presentando diversas manifestaciones clínicas según la dosis empleada y la concentración plasmática obtenida:

1.1 µg/ml	Sin efecto analgésico o Zona muda.
0.1-0.35 µg/ml	Efecto analgésico o pseudonarcosis.
0.35-0.4 µg/ml	Efecto disociativo.
+0.5 µg/ml	Efecto de Saturación.

Por lo que la dosis subanestésica recomendada para producir un grado de analgesia satisfactoria en los pacientes, sin que estos presenten efectos colaterales se mantiene por debajo de 0.5 mg/kg o bien una concentración plasmática de 0.1-0.35 µg/ml.^{6,7,13,24,41}

Por otro lado, cuando se asocia su uso a opioides, se recomienda una dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg seguido de una infusión de 0.2-0.3 µg/kg/h, reduciendo hasta un 30% la dosis total del opioide.⁷ En relación a la prevención y reducción de cuadros de hiperalgesia y alodinia las concentraciones plasmáticas deben de ser de al menos 100 µg/ml, lo cual se consigue con dosis de 20 µg/kg/min.⁷

Las concentraciones plasmáticas analgésicas óptimas tendrán un pico máximo según su vía de administración, siendo la vía más rápida de administración la intravenosa, seguida de la vía intramuscular.

VIII. CONCLUSIONES.

La ketamina es un fármaco que puede usarse de elección para el control del dolor en los pacientes con trauma, administrado a dosis subanestésicas y mínimos efectos secundarios, pudiendo usarse sólo o en combinación con otros analgésicos.

Siendo empleado tanto en ámbito prehospitalario como hospitalario.

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Whizar Lugo V y cols. Diagnóstico y Tratamiento del Dolor Agudo en el Paciente Crítico. *Anexa Méx* 2008;20(2): 85-90.
2. Serratos Vázquez M. Manejo del dolor en paciente con trauma. *Rev Mex Anest* 2012;35(Spl 1): S123-S129.
3. McGhee L, et al. The Intraoperative Administration of Ketamine to Burned U.S. Service Members Does Not Increase the Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder. *Military Med* 2014;179:41-46
4. Lerster L, et al. Low-dose ketamine for analgesia in the ED: a retrospective case series. *Am J Emerg Med* 2010;28:820-827
5. Weeb A, et al. The Addition of a Small-Dose Ketamine Infusion to Tramadol for Postoperative Analgesia: A Double-Blinded, Placebo-controlled, Randomized Trial After Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2007;104:912-17
6. Larrea, Miranda. Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte I. *Rev. El Dolor*. 2008;50(17):36-43
7. Weinbroum A. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research* 2012;65:411-429
8. Archer, Castillo, Wegener, Abraham, Obremskey. "Pain and satisfaction in hospitalized trauma patients: The importance of self-efficacy and psychological distress". *J Trauma* 2012; 74:1068-77
9. López J. Utilización de Ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Esp Dolor* 2007;14(1):45-65
10. Galinski R, Gonzalez K, et al. "Prevalence and management of acute pain in prehospital emergency medicine". *Prehospital Emergency Care* 2010;14:334-39
11. Larrea. "Ketamina,, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte II". *Rev. El dolor* 2010;53:30-32
12. Berben, Meijs, van Dongen, van Vugt, Vloet, Mintjes-de Groot, et al. "Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the accident & emergency department" *Injury Int. J. Care Injured* 2008;39:578-85
13. Rivera D, et al. Ketamina: Estado del Arte. *RFS* 2013;1:83-93
14. Laskowski K et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911-23
15. Morgan C, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2011;107:27-38

KETAMINA: UNA ALTERNATIVA SEGURA PARA EL CONTROL DEL DOLOR PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON TRAUMA

16. Jennings P, et al. Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:638-43.
17. Cohen L, et al. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emergency Med* 2014;5:1-9
18. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013;19:370-80
19. Kohrs R, Durieux M. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186-93
20. Zeiler F, et al. The Ketamine Effects on ICP in Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care* 2014;21:163-73
21. Rowland L. Subanesthetic Ketamine: How it alters physiology and Behavior in Humans. *Aviation, Space and Environmental Medicine*. 2005;76(7): C52-C58
22. Matías V. La alternativa de la ketamina. *Rev Mex Anest* 2014;37(Spl 1):S243-S250.
23. Persson J. "Ketamine in pain management". *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:396-402
24. Jennings P, Cameron P, Bernard S, et al. Morphine and Ketamine Is Superior to morphine alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2012;59:497-503
25. Persson J. "Wherefore ketamine?" *Current Opin Anaesthesiol* 2010;23:455-60
26. Gilron I, Kehlet H. Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. *Can J Anesth* 2014;61:101-11
27. Berben SAA, Meijs THJM, et al. Facilitators and barriers in pain management for trauma patients in the chain of emergency care. *Injury Int J Care* 2012;43:1397-1402
28. De Kock, Loix, Lavand'homme. "Ketamine and peripheral inflammation". *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:403-10
29. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O et al. Ketamine: use in Anesthesia. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:381-89
30. Callegari MA, Álvarez Falconi P, Céspedes E. Modificaciones en la presión arterial y el pulso por Ketamina, con y sin succinilcolina. *An Fac Med* 2011;72(2):131-5
31. Cordell, Keene, Giles, Jones, Jones, Brizendine. "The high prevalence of pain in emergency medical care" *Am J Emerg Med* 2002;20(3):165-69
32. Ortega González M. Anaesthesia for trauma patients. *S Afr Farm Pract* 2012;54(Suppl 1):S52-S56
33. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical Practice guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Ann Emerg Med* 2011;20:1-13 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.11.030>
34. Porter K. "Ketamine in prehospital care" *Emerg Med J*. 2004; 21:351-54 <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2003.010843>
35. Goyal S, Agrawal A. "Ketamine in status asthmaticus: A review". *Indian J Crit Care Med* 2013;17:154-61 doi: [10.4103/0972-5229.117048](https://doi.org/10.4103/0972-5229.117048)
36. Svenson, Abernathy. "Ketamine for prehospital use: new look at an old drug". *Am J Emerg Med* 2007;25:977-88
37. Lockey DJ, Crewdson K, Lossius HM. "Prehospital anaesthesia: the same but different". *Br J Anaesth* 2014;113(2):211-19
38. Scheppke KA, Braghiroli J, Shalaby M, Chait R. "Prehospital use of Im Ketamine for sedation of violent and agitated patients". *West J Emerg Med* 2014;15(7):736-41
39. Arroyo-Novoa CM, Figueroa Ramos M, Miaskowski C et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;21:561-66
40. Anderson A, Fuzaylov G. Perioperative Anesthesia management of the burn patient. *Surg Clin N Am* 2014;94:851-861
41. Majidinejad S, Esmailian M, Emadt M. Comparison of Intravenous Ketamine with Morphine in Pain Relief of Long Bones Fractures: a Double Blind Randomized Clinical Trial. *Emergency* 2014;2(2):77-80

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

Dra. Jazmín Angélica Zavaleta Méndez

Anestesióloga. Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 "Ignacio Zaragoza". Cuernavaca, Mor.

Email: jaz_rdn6@hotmail.com

SUMMARY.

Ketamine is a drug used as inducer and intravenous anesthetic; at sub-anesthetic doses provides good analgesia for patients where the use of opioids is not indicated due to the risk of respiratory and/or cardiovascular depression.

It is a good alternative for the prehospital management of trauma patients. A bibliographic review of articles from the last 5 years was carried out about the use of ketamine to manage pain in trauma patients, either in prehospital or hospital stay.

A total of 39 articles were reviewed (64% review articles, 30% research articles and 2.5% meta-analysis and case reports).

I. INTRODUCTION.

Although multiple pharmacological combinations exist for pain control in trauma patient, they are not free of complications and adverse effects due to indiscriminate use for a long time or even for high doses. Furthermore, related to a trauma patient, defined as a "critical", several systems that risk life are involved, thus, it is very important that these drugs do not aggravate the patient's clinical condition. The most commonly used pharmacological combinations are based on pain management using opioids, NSAIDs or a mixture of both at different doses, mainly associated with respiratory and cardiovascular depression; in addition to the need to have an adequate administration route. The indiscriminate use of opioids, especially for a long time and at high doses, has been shown to influence the development of hyperalgesic syndromes and the conversion of acute pain into chronic pain that is difficult to control.

Whereas Ketamine; an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist drug, has been available for more than 50 years, its use was relegated due to its multiple side effects especially associated with the Central Nervous System (CNS). In the last decade it has reappeared, due to multiple investigations related to its various mechanisms of action, especially the one associated with the aforementioned recipient, demonstrating that it is a safe versatile drug, easy to administer (multiple reliable administration routes) and cheap, which can be used as an effective alternative to treat pre-hospital pain in trauma patients when used at sub-anesthetic doses, thus, favoring more comfortable stays in the place of the accident, making difficult and prolonged extractions with an index of minimum pain and adequate airway protective reflexes and level of consciousness. In the following study, pharmacological aspects of Ketamine will be carried out, allowing its classification as a drug closest to the ideal in these scenarios.¹⁻⁴

II. BASIC ASPECTS OF PAIN IN TRAUMA PATIENT.

In recent years, pain management in general has taken great relevance not only due to its high incidence but also for the diversity of diseases originating it and the multiple presentations that could be identified. This relevance has also been influenced by advances in the knowledge of its pathophysiology (identification of conduction and integration pathways, NMDA receptors by Davies in 1986 and related modulators, etc.), modalities, and deleterious effects in the various patients that suffer it, thus becoming a serious public health problem. Related to polytraumatized patient, we face a pain of sudden and intense presentation, associated with various insults from the individual, modifying its presentation and evolution. In addition, identification of

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

the type, origin and intensity of pain in the traumatized patient becomes particularly difficult in the prehospital environment due to various factors (patient's clinical condition, capacity and characteristics of the patient's extraction and transport, timely access to pathways of drug administration, etc.). These deficiencies are prolonged in most cases in the emergency services and even in the postoperative recovery area, resulting in the so-called "oligoanesthesia".^{1,6}

Several data have suggested that postoperative pain is inadequately treated in more than 30-50%, also associated with a long convalescence, a delay for reincorporation to work activities, psychological stress, low satisfaction of the health system and failure of patient's participation in rehabilitation therapy, besides, it continues being one of the main complications of surgical patients.^{7,9} Even worse, it is reported that 70% of patients admitted to medical ICUs suffer pain and 63% of them are from moderate to severe. Moreover, those patients with acute respiratory failure, multiple organ failure and sepsis suffered pain of different intensity in the last three days of life.^{2,7,9-10} On the other hand, several publications agree that postoperative pain in trauma patients can persist up to twelve months after the traumatic event, for example, Perkins in 2000 and Rivara in 2008 found a prevalence of chronic pain up to 12 months after a surgery (thoracotomy or amputation) or traumatic event in 50% and 67% respectively. Williamson et al. demonstrated that severe pain at the time of arrival to the emergency room will be a predictor of chronic pain development up to 6 months after the trauma, and the presence of pain 3 months after the injury will become a predictor for pain presence from 1 to 7 years after orthopedic trauma.^{8,11} In all these publications, the common denominator is the presence of secondary hyperalgesia, probably due to an increase in pain and nociception due to inadequate treatment in type and time.¹¹

Related to polytraumatized patient, pain is intimately linked to trauma intensity and begins at the moment when the body is exposed to tissue damage, leading to the activation of nociceptors at the damaged site; related to the importance of as soon as possible treatment in order to diminish its side effects.¹²

Pain scenario could be found in three main areas: urgency, healing and rehabilitation,⁹ differing in magnitude, so that timely intervention for adequate control will be reflected in the prognosis of patients, since it decreases endocrine and metabolic responses at the

systemic level that aggravate the patient's critical condition and increases its morbidity and mortality, in addition to obtaining an appropriate treatment of pain hyperexcitability responses at central level that could modify an acute to chronic pain, thus decreasing the incidence of chronic hyperalgesia in the future.^{7,9} In prehospital setting, several studies agree that identification and management of this is ineffective in most cases, in some of them, it is mentioned that the factors for effective analgesia are based on morphine management in less than three hours and with a visual and verbal analog scale of 70 or more. Archer et al⁸ in patients with orthopedic trauma found that 59% of them had moderate to severe pain and 73% with moderate to severe pain that interfered with the activity at the time of admission to the emergency department. However, in 86% of them, the level of pain decreased considerably with adequate treatment, presenting only 22% with difficult control (13% of the total population examined), associating this fact with greater depressive symptoms, agreeing with previous studies that assess the prevalence of depression in patients surviving severe trauma between 30 and 40%; it evidences the importance of an adequate control of pain in this kind of patients.^{8,10}

Such is the relevance of these facts that in the V Consensus of the Intensive Care Conference held in Brussels in 2003, it was determined that: "... the patient must be administered enough analgesia to relieve their pain and anguish; if such analgesics accelerate death, this double effect should not be reduced from the primary goal of ensuring comfort". In addition, various treatment and prevention guidelines and standards for its evaluation have been implemented, giving it even the character of the "fifth vital sign" in the physical examination.²

The pain is associated with the appearance of adverse events or as deep vein thrombosis, infections, ischemic episodes, pneumonia and chronic pain installation among others.^{7,13}

It has been shown that inadequate analgesia (in quantity, quality and time) is associated with highly damaging results for the patient, such as immunosuppression, sleep disorders, increased stress response (tachycardia, hypertension, hyperglycemia, hyperadrenergic state) It leads to severe acute malnutrition, changes in tissue blood flow (hypoxia, secondary acidosis, alteration in the distribution of body fluids, alterations in cardiac output), which in addition to aggravating the critical condition of the patient are related to alterations in the metabolism and elimination of drugs (including obviously analgesics) which perpetuates the vicious circle and contributes to morbidity and mortality -associated with the appearance of adverse events such as deep

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

vein thrombosis, infections, ischemic episodes, pneumonia- and the evolution to chronic painful conditions. Among the most associated modifications to this last fact we can mention the alterations in cardiac output, blood flow, blood and tissue supply and hypoalbuminemia.^{1,2,13.}

¹⁴
In general terms; the pathophysiology of pain in trauma patient starts when a tissue injury originates, which independently of the magnitude of this will cause, to a lesser or greater degree, the release of stimulating substances from the fibers A and C from the dorsal horn of the spinal medulla (hydrogen ions (H), potassium (K), bradykinins, prostaglandins, leukotrienes, etc.) with the aim of initiating the propagation of the painful stimulus to the higher nervous centers (thalamus, cortex / insula, anterior cingulate and primary sensory cortex) where integration of painful response is carried out and that would determine the vegetative, motor and emotional responses dependent on the release of various substances such as corticotropic hormone (ACTH), ADH, cortisol, renin, catecholamines, lactate and free fatty acids; among others. Important to point out that during propagation of the painful stimulus the different mechanisms of pain modulation, either favorable or inhibitory (increase of beta-endorphins, enkephalines, substance P, serotonin, gamma-aminobutyric acid-GABA- etc.), are initiated. The intensity of these responses will be determined by several factors, among the most important are the magnitude of the damage, the patient's previous clinical status and the plasticity of the CNS; being the latter responsible for determining whether the pain originated will only be acute or evolve to a chronic state or, turn to special painful states such as allodynia (lowering of the painful threshold) or hyperalgesia (exacerbated response to painful stimulus).^{2,15-16}

These responses are determined by the activation of the NMDA receptor, which is responsible for regulation of inflammatory, neuropathic processes, and the activation and/or exacerbation of said hyperalgesia, by mediating the processes of learning, memory and neuronal plasticity, theory in which new pharmacological treatment options are currently based.¹⁷

Main location of this receptor is the dorsal horn of the spinal cord. It basically consists of an ion channel permeable to Ca and, in lesser amounts, to Na and K; under normal or resting conditions this channel is blocked by an Mg ion. Blocking ends when the receptor is stimulated by excitatory substances, mainly glutamate, which mediate the accumulation of free radicals that displace Mg from its binding

site, allowing depolarization of the membrane with the massive influx of Ca ion into the cell, which promotes the release of second and third messengers (prostacyclines and nitric oxide) and initiates the spreading of the stimulus at the central level. It is in this process that the "wide range" neurons are activated, originating the "Wind up" phenomenon, that is, an increase in the area of spinal nociceptive neurons and the intensity of response of these to the appropriate stimuli. It is widely related to hyperalgesic states, allodynia and chronic pain, especially when analgesia is inadequate, by repetitive stimulation of nerve fibers type C, also remembering that nitric oxide per se, can activate some other central sensitization pathways to pain both presynaptic or postsynaptic.^{7,13,18-20}

III. PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS OF KETAMINE.

Ketamine was initially synthesized in 1962 based on previous research by Greifensteins (University of Michigan) on compound CI-581, ie, Cyclohexylamine. Domino sought the ideal anesthetic that would meet the requirements of inducing amnesia, analgesia, loss of consciousness and immobility with few side effects; Although this was not entirely possible, the first report of its pharmacological effects in humans was published; allowing its introduction to medical practice in 1964, when it played a preponderant role in management of polytraumatized patients in the Vietnam War. More than 50 years after its clinical introduction, Ketamine continues maintaining that special position, so that FDA currently indicates its use in the following cases:

1. Unique anesthesia for procedures where muscle relaxation is required.
2. Induction of anesthesia preceding other general anesthetics.
3. Supplemental drugs such as nitrous oxide.¹⁸⁻²¹

In 2005, the Cochrane Evidence Center accredited it as effective to decrease the requirements of opioids (morphine specifically) in the first 24 hours of the postoperative period at sub-anesthetic doses.⁵

Although its use was previously limited to special clinical circumstances, due to its unpleasant psychogenic effects, which occur in 12% of cases and its use as a recreational drug, advances related to the understanding of its mechanism of action has led to its resurgence in the popularity of its versatility; not only as an inducer drug but mainly as an excellent alternative for the management of acute and chronic control, even being in study its antidepressant properties.^{15-16,21}

Ketamine was introduced as an anesthetic by Carssen and Domino,

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

since 1964. Its safety profile was essential for wounded soldiers in the Vietnam War and its side effects have contributed to use it as a recreational drug. Currently plays an important role in pain control and its effects are still being investigated as antidepressant therapy.¹⁵

Several studies dating from 1991 have shown that the unpleasant psychogenic effects that were presented with Ketamine at anesthetic doses are not noticeable when this is associated with some other inducer drug such as Propofol and especially when Ketamine is used at subanesthetic doses, as verified by Sadove's first investigations; who verified as well, that the hemodynamic and cerebral effects are innocuous with these modalities of use, even in dilated cardiomyopathies and cranioencephalic trauma.^{6,22-23}

The therapeutic advantage of ketamine is closely linked to the blood concentrations with which you want to work; effects ranging from a silent area or without effect (0.1mcg / ml), an analgesic zone also known as pseudonarcosis (0.1- 0.35 mcg/ml), a zone of dissociative anesthesia (0.35-0.4mcg / ml) and a saturation zone (above 0.5 mcg/ml; where the main adverse effects either hemodynamic or psychogenic, are observed.²²

This new boom is due to the fact that ketamine is now considered a neuromodulatory drug with a multiple action mechanism that allows acting on various types of pain, both acute and chronic (mainly neuropathic), intensities, also facilitated by several administration routes such as nasal, oral, intradermal, intravenous, epidural, subcutaneous, transdermal, topical, intrathecal, etc., which confers a high safety profile and availability for the different clinical environments.^{16,24-25}

Current data in literature show different levels of evidence for its use:

Reduction of postoperative pain intensity: 1A

Decreased postoperative nausea and vomiting: 1B

Decrease in the requirements of opioids (mainly morphine) in a 30-50%: 1A,⁷

Ketamine belongs to the family of phencyclidines, with thalamocortical projection system as the main site of action at central level; conferring a dissociative character, since on the one hand, depresses selectively the functioning of the thalamus and cortex neurons (areas of central association) and, on the other, stimulates the limbic system, causing an electrophysiological dissociation between the neurons. Previously, between the

mesencephalic and thalamic pathways occurs a dissociation of the individual with the surrounding environment; this last type of "dissociation" is related to the transmission of affective and emotional components of the spinal cord to the integrating centers due to depression of impulse transmission in the middle reticular formation.^{9,13,26} On the other hand, it is believed that at the peripheral level, it depresses the transmission of impulses from the spinal cord to the medullary reticular formation, which allows the passage of affective and emotional information from pain to higher cerebral centers.⁶

Since 1980 Ketamine's main mechanism of action has been the non-competitive antagonism on the NMDA receptor, which has been related to the development and differentiation of the nervous system, as well as functions such as memory, learning and synaptic plasticity. In general its mechanism of action could be divided into two large groups: glutamate-dependent and glutamate independent.^{13,21}

Glutamate-dependent.

This mechanism is one of the most studied nowadays and is the one that contributes to the main analgesic properties of Ketamine. It acts on the binding sites of phencyclidine of NMDA receptors. This interaction is carried out by activation of an intense, repetitive and prolonged nociceptive stimulus, causing ion channels permeability to calcium and other ions allowing their massive entry, originating the phenomenon of "wind-up" or of acceleration in depolarization, causing the central sensitization of pain; 6 when interacting in these binding sites, ketamine non-competitively blocks the entry of the Ca ion into the cell causing no painful signals to occur and therefore block pain awareness.^{7,9,21} For this blockade effectiveness, a concentration of 2-50 mcg of ketamine is needed.¹⁸ Recent studies indicate that there is at least one binding site besides the previous one, related to a decrease in the frequency of opening ion channels, of the NMDA receptor.²⁷

Glutamate independent.

Opioid receptors: their interaction is basically related to the mu (spinal and cerebral level) delta and kappa receptors, without having great relevance in their analgesic effects ¹⁸ since the affinity of ketamine to the mu opioid receptor, for example, is 5 times lower than its binding to NMDA receptor. On the other hand, it is currently known that the interaction with kappa receptor is better related to the sympathomimetic effects of ketamine.¹⁹

Gabaergic system: GABA, the main inhibitory neurotransmitter of the CNS, bases its action on the increase of chloride conductance. Ketamine interacts with this inhibitory system agonistically, giving analgesic properties at the spinal level but only with high Ketamine concentrations.^{18.}

¹⁹

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

Monoaminergic System: Ketamine induces a hyperalgesic state as a prolonged synaptic response, because this drug causes a sustained release of norepinephrine, dopamine and serotonin to the central circulation as a consequence of the stimulation on noradrenergic neurons and the inhibition of neuronal responses and extraneural to catecholamines, this effect is mainly found at high plasma concentrations, as mentioned above.^{9,18,23}

Muscarinic system: the interaction of ketamine is inhibitory on nicotinic and muscarinic receptors, both in the cerebral cortex (responsible for many of its physical effects) and postsynaptic level in skeletal muscle (nicotinic receptor) could increase muscle tone, it is believed that cholinergic effects of ketamine can be antialgesic rather than analgesic, since acetylcholine plays an important role in painful inhibition at the spinal cord level.^{19,23}

Other interactions: ketamine interacts with ion-voltage channels dependent on K, Na and Ca in an inhibitory manner, which relates to local anesthesia (as a cell membrane stabilizer) and psychodysleptic effects. It has been suggested that depressing Na channels function, ketamine obtains a local anesthetic effect, however higher concentrations than those in a general anesthesia are required. On the other hand, when interacting with Ca channels, ketamine promotes the relaxation of smooth muscle at myocardial and vascular level, not only by stimulating voltage-dependent channels, but also by favoring the mobilization of Ca ion deposits at intracellular level.^{18,23}

Ketamine has been conferred certain anti-proinflammatory levels related to its antihyperalgesic effects by inhibiting the release of TNF α , IL6 (suppressing TL4 receptor activation), lipopolysaccharides of activated macrophages;⁷ it also diminishes the adhesion platelet and leukocyte and the formation of nitric acid, it decreases as well, the activation of granulocytes, mainly when it is used at sub-anesthetic doses, ranging from 0.25mg/kg to 0.5mg/kg, reporting these anti-inflammatory effects even 7 days after administration.^{13,15,23} Therefore, it is currently recommended to consider ketamine as regulator of immune homeostasis under stress conditions.²⁸

IV. KETAMINE AND PREHOSPITAL CARE.

Acute pain and trauma converge closely, creating an important need for identification, stratification and adequate control in order to alleviate patients' discomfort as far as possible. It's said that an

ideal prehospital analgesia is the one that achieves adequate pain control in less than 10 minutes while preserving verbal stimuli and without side effects, such as respiratory, hemodynamic and neurological depression, since in polytraumatized patients such stability is crucial. Several studies point out the benefits of an adequate pain management at prehospital level, not only because it improves patient's clinical conditions, but also because it facilitates diagnosis and in-hospital treatment, decreases the length of stay in the emergency department, facilitates the extraction and transfer from the site of accidents to the hospital and diminishes physical and psychological effects of the patients in the short and long term, so, it becomes an excellent alternative in difficult scenarios such as war wounded or patients trapped in the accident site. Berben et al¹² studied 450 trauma patients admitted in emergency units, and found that patients with contusions and sprains not medicated for pain, presented a larger scale of this at the time of care, compared with those critical patients, possibly associated with painful diagnostic procedures.^{7,12,16,23,29-30} On the other hand, once the pain is effectively controlled, the incidence of chronic pain in this type of patients is diminished, which can occur up to 63% a year after the accident.³⁰⁻³¹

However, several studies agree that staging and pain control is insufficient, not only in the prehospital setting, but also in the emergency services. In a study conducted in the Netherlands, pain treatment in traumatized patients was evaluated by prehospital health professionals, identifying that pain staging was carried out by means of clinical assessments without validated instruments and that the treatment was based on professional experience and not on guides or specific management protocols, associated to the fact that most of these lacked enough knowledge related to physiological interactions between pain and trauma, consequences of inadequate treatment and its effects on patients' recovery. One of the most relevant findings was the fear to collateral effects with the use of opioids, and that the treatment was often based on the saying "first deals with what kills you first", these findings coincide with those reported by Bijur et al. who showed that medical and nursing staff do not base their pain control decisions on the levels of pain intensity reported by the patients. One of the most common problems is an inadequate assessment of pain scales, a problem that worsens in special patients with tracheal intubation, critically ill or those with language or consciousness alterations that make them unable to communicate with staff of health professionals.^{12,30-31}

Usually, prehospital analgesia is based on the use of opioids (the most used are fentanyl and morphine) and due to their adverse effects at high or repeated doses, analgesia is often suboptimal, mainly due to the fear of

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

aggravating the patient's clinical conditions.^{30,32,39}

Ketamine is indicated as a safe and effective alternative for pain control in prehospital and emergency care, either alone or combined with opioids (decreasing their consumption and side effects, mainly nausea, vomiting and cardiorespiratory depression) in addition to subanesthetic doses, it apparently does not cause a significant increase in frequency or severity of side effects and thus, it does not influence patient's clinical situation. One of the advantages of its prehospital use is that it can be administered even without advanced monitoring at the accident site.³³ Even more, in the presence of a patient with a high tolerance to the use of narcotics, ketamine is presented as a safe alternative.^{4,29}

Among the advantages of ketamine as an effective treatment in pain control in the prehospital area we can point out:

- Maintenance of the patient's hemodynamics, thanks to the sympathomimetic stimulation which causes the release of catecholamines and inhibits the recapture of noradrenaline.³⁴

- No respiratory depression. The desaturation of SpO_2 and the loss of the airway are minimal; it does not alter the ventilatory response to CO_2 . In studies with healthy volunteers, ketamine has antagonized induced hypoventilation after opioid administration.^{25,34}

- It avoids and improves bronchospasm and improves pulmonary compliance by means of a myorelaxing mechanism on bronchial smooth muscle, induces bronchodilation (related to its sympathomimetic effects, by inhibiting the spastic effects of histamine and carbachol, by decreasing levels of nitric oxide, direct inflammatory action and by increasing the levels of endogenous catecholamines that stimulate α_2 receptors.^{2,7,13,15,25,35}

- Useful for fast sequence intubation or in the instrumentation of a difficult or limited access airway, since it maintains laryngeal and pharyngeal reflexes, decreasing the risk of bronchoaspiration, considering that multiple trauma patients are with a full stomach. In addition, its use is highly recommended in patients with difficult airway and who require advanced management, important fact since complications from a failed airway are common in this type of patients.^{9,11,13,34,36,37}

- Promotes gastric motility and decreases the incidence of vomiting.³⁴

- At the accident site, it provides amnesia to pain and triggering events, so, its use is widely recognized in war surgery and disaster situations, where there is no adequate staff (in quality and quantity), monitoring or even when general anesthesia in a traditional and optical way is not within reach.^{34,36}

- Its use for sedation in patients with excitement or violent attitudes, even those with cocaine poisoning, which, due to their agitation state, hinder access to an intravenous line and advanced airway management, so, intranasal or intramuscular route represent an adequate alternative.³⁸

Ketamine is of great importance in situations where patient extraction is difficult either immediate, apart from related lesions, or long lasting; considering that more than 80% of patients with extremity fractures suffer intense pain, not mentioning those patients with traumatic amputations. Repeated ketamine boluses allow a less painful extraction in any of these situations.^{29,34} Scvenson et al. in a retrospective study that included multiple trauma patients who required air transport, revealed that the use of ketamine was crucial in patients with high analgesic requirement, whose hemodynamic conditions were not very favorable

and where pain control was not satisfactory with the use of opioids; likewise, Bredmose in a study that included 1030 trauma patients attended by the prehospital service of The Royal London Hospital, concluded that ketamine was a safe alternative without airway loss, desaturation or clinically significant emergency reactions, stressing that the cornerstone in its proper use lies in the knowledge of the properties, doses and effects. It should be remembered that the dose used is not cumulative, that is, even with dissociative doses, it is not progressive and additional doses do not prolong or deepen sedation.^{13,36}

Fractures of long bones and spine have a high incidence in traffic accidents and disaster situations, representing a scenario with moderate to severe pain scales, where the use of 0.5mg/kg ketamine significantly decrease pain caused by these injuries, without side effects related to high doses of opioids and lowering incidence of chronic pain.³⁹

An additional advantage of ketamine in prehospital area is an intranasal use in patients with no venous access, urgent pain control and sedation; decreasing pain scale from 10 to 3 in less than ten minutes, with a rapid absorption and onset of action thanks to the rich vasculature of the nasal mucosa.^{29,32}

V. KETAMINE AND OPIOIDS.

The use of opioids, mainly morphine, in trauma pain plays a key role, given the different mechanisms of action of these drugs; however, they have been associated with development of hyperalgesia and chronic pain syndromes. In the patient with trauma, these painful syndromes are mainly related to the sensitization of the Central Nervous System (CNS), by means of repeated painful stimuli, intense and prolonged in time, in addition to the use of opioids when pain is difficult to control; where glutamate and its receptors mainly the NMDA have the main role, since its increased activation; is associated with inflammatory states, neuropathic pain, in addition to which can lead to structural changes in neurons.^{1,3,11,15,24} Studies directed to the presence of the phantom limb syndrome in patients with traumatic amputations, relate the afferent nerve loss after the injury with the disinhibition of the dorsal horn neurons of the spinal cord, and the development of the chronic painful syndrome.¹⁷

Several pharmacological studies argue that administration of subanesthetic doses of ketamine to opioids can prevent development of hyperalgesia and painful syndromes, by decreasing the central sensitivity to pain, through its action of NMDA receptors on antinociception and pronociception of pain.¹¹ Ketamine administration is suggested prior to the use of opioids so that this protection against the chronicity of pain would be more effective.^{7,17}

On the other hand, the combined use of opioids and ketamine confers a more adequate control of pain in general, which is of greater importance

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

in trauma patients, where most of the cases go from moderate to severe intensity. Some studies have reported a reduction of between 40 and 60% in average from the total opioid dose, which also confers a decrease in the immediate collateral clinical effects of the use of high doses of opioids, such as respiratory depression, loss of protective airway reflexes, drowsiness, nausea, vomiting, cardiovascular depression, etc., which represents a great advantage in patients with trauma, where hemodynamic stability, without deterioration of consciousness and lower risk of aspiration are required.^{5,9,19,39}

In a Chilean study, it was reported that the use of ketamine in patients with pain refractory to morphine, originated a pain relief in 39% of patients with severe pain and in 61% in those with mild pain, after 15 minutes with 0.5 mg/kg dose in slow bolus and continuing with the infusion of 0.2/mg/k/h.⁶

VI. KETAMINE AND CRANIOENCEPHALIC TRAUMA (CET).

Historically, CET has been one of the main contraindications of ketamine, related to the increase in intracranial pressure (ICP). However, the latest reports of its neuroprotective effects have led to a re-evaluation of its use. In fact, there is currently a level of evidence 2B confirming that this drug does not increase the ICP in severe CET when patients are sedated and under ventilatory control, which caused CET was not considered as an absolute contraindication to ketamine, except for the presence of occupational masses at CNS and hydrocephalus level.^{6,13,19,33,40}

Among the neuroprotective effects of ketamine in the CNS, especially in traumatized patients, the following are mentioned:

- Brain vasodilation, secondarily improving cerebral perfusion.
- Inhibition of cerebral metabolism.
- Decrease in neuronal apoptosis
- Association of the systemic inflammatory response to tissue damage
- Maintenance of cerebral perfusion pressure
- Anticonvulsive properties.

These effects are closely related to the inhibition of NMDA receptors, by reducing the amount of calcium inside the channel, which decreases the activity of cascades of proinflammatory kinases and, on the other hand, the vasodilation induced by this receptor in areas adjacent to the injury.^{6,15,33,36}

However, in severe polytraumas, where ventilation is compromised, the mechanism of action is not known, occupational masses are suspected at the CNS level, etc., treatment with conventional

drugs is recommended, until enough evidence exists to use ketamine in these situations.

VII. DOSE.

Optimal dosage for ketamine continues controversial, but various pharmacological studies conclude that the lower the dose used, the more selective this drug will be with the NMDA receptor.³

Ketamine, like any other drug, has its therapeutic window, presenting various clinical manifestations according to the dose used and the plasma concentration obtained.

1.1 µg/ml: No analgesic effect or Silent Zone.

0.1-0.35 µg/ml: Analgesic effect or Pseudonarcosis.

0.35-0.4 µg/ml: Dissociative effect.

+0.5 µg/ml: Saturation effect.

Therefore, the subanesthetic dose recommended to produce a satisfactory degree of analgesia in patients, without side effects, remains below 0.5 mg/kg or a plasma concentration of 0.1-0.35 µg/ml.^{6-7,13,24,41}

On the other hand, when its use is associated with opioids, a dose of 0.25 to 0.5mg/kg followed by an infusion of 0.2-0.3 mcg / kg / hr is recommended, reducing the total opioid dose up to 30%.⁷ In relation to the prevention and reduction of hyperalgesia and allodynia, the plasma concentrations must be at least 100 µg/ml, which is achieved with doses of 20 µg/kg/min.⁷

Optimal analgesic plasma concentrations will peak according to the route of administration, with the intravenous administration route being the fastest, followed by the intramuscular route.

VIII. CONCLUSIONS.

Ketamine is a drug that can be used for pain control in patients with trauma, administered at subanesthetic doses and minimal side effects, and can be used alone or in combination with other analgesics.

Being employed in both prehospital and hospital settings.

IX. BIBLIOGRAPHY.

1. Whizar Lugo V y cols. Diagnóstico y Tratamiento del Dolor Agudo en el Paciente Crítico. *Anexa Méx* 2008;20(2): 85-90.
2. Serratos Vázquez M. Manejo del dolor en paciente con trauma. *Rev Mex Anest* 2012;35(Spl 1): S123-S129.
3. McGhee L, et al. The Intraoperative Administration of Ketamine to Burned U.S. Service Members Does Not Increase the Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder. *Military Med* 2014;179:41-46

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

4. Lerster L, et al. Low-dose ketamine for analgesia in the ED: a retrospective case series. *Am J Emerg Med* 2010;28:820-827
5. Weeb A, et al. The Addition of a Small-Dose Ketamine Infusion to Tramadol for Postoperative Analgesia: A Double-Blinded, Placebo-controlled, Randomized Trial After Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2007;104:912-17
6. Larrea, Miranda. Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte I. *Rev. El Dolor*. 2008;50(17):36-43
7. Weinbroum A. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research* 2012;65:411-429
8. Archer, Castillo, Wegener, Abraham, Obremesky. "Pain and satisfaction in hospitalized trauma patients: The importance of self-efficacy and psychological distress". *J Trauma* 2012; 74:1068-77
9. López J. Utilización de Ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Esp Dolor* 2007;14(1):45-65
10. Galinski R, Gonzalez K, et al. "Prevalence and management of acute pain in prehospital emergency medicine". *Prehospital Emergency Care* 2010;14:334-39
11. Larrea. "Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte II". *Rev. El dolor* 2010;53:30-32
12. Berben, Meijs, van Dongen, van Vugt, Vloet, Mintjes-de Groot, et al. "Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the accident & emergency department" *Injury Int. J. Care Injured* 2008;39:578-85
13. Rivera D, et al. Ketamina: Estado del Arte. *RFS* 2013;1:83-93
14. Laskowski K et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911-23
15. Morgan C, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2011;107:27-38
16. Jennings P, et al. Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:638-43.
17. Cohen L, et al. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emergency Med* 2014;5:1-9
18. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013;19:370-80
19. Kohrs R, Durieux M. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186-93
20. Zeiler F, et al. The Ketamine Effects on ICP in Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care* 2014;21:163-73
21. Rowland L. Subanesthetic Ketamine: How it alters physiology and Behavior in Humans. *Aviation, Space and Environmental Medicine*. 2005;76(7): C52-C58
22. Matías V. La alternativa de la ketamina. *Rev Mex Anest* 2014;37(Spl 1):S243-S250.
23. Persson J. "Ketamine in pain management". *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:396-402
24. Jennings P, Cameron P, Bernard S, et al. Morphine and Ketamine Is Superior to morphine alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2012;59:497-503
25. Persson J. "Wherefore ketamine?" *Current Opin Anaesthesiol* 2010;23:455-60
26. Gilron I, Kehlet H. Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. *Can J Anesth* 2014;61:101-11
27. Berben SAA, Meijs THJM, et al. Facilitators and barriers in pain management for trauma patients in the chain of emergency care. *Injury Int J Care* 2012;43:1397-1402
28. De Kock, Loix, Lavand'homme. "Ketamine and peripheral inflammation". *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:403-10
29. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O et al. Ketamine: use in Anesthesia. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19:381-89
30. Callegari MA, Álvarez Falconi P, Céspedes E. Modificaciones en la presión arterial y el pulso por Ketamina, con y sin succinilcolina. *An Fac Med* 2011;72(2):131-5
31. Cordell, Keene, Giles, Jones, Jones, Brizendine. "The high prevalence of pain in emergency medical care" *Am J Emerg Med* 2002;20(3):165-69
32. Ortega González M. Anaesthesia for trauma patients. *S Afr Farm Pract* 2012;54(Suppl 1):S52-S56

KETAMINE: A SECURE ALTERNATIVE TO CONTROL PREHOSPITAL PAIN IN TRAUMA PATIENT

33. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical Practice guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Ann Emerg Med* 2011;20:1-13 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.11.030>
34. Porter K. "Ketamine in prehospital care" *Emerg Med J*. 2004; 21:351-54 <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2003.010843>
35. Goyal S, Agrawal A. "Ketamine in status asthmaticus: A review". *Indian J Crit Care Med* 2013;17:154-61 doi: [10.4103/0972-5229.117048](https://doi.org/10.4103/0972-5229.117048)
36. Svenson, Abernathy. "Ketamine for prehospital use: new look at an old drug". *Am J Emerg Med* 2007;25:977-88
37. Lockey DJ, Crewdson K, Lossius HM. "Prehospital anaesthesia: the same but different". *Br J Anaesth* 2014;113(2):211-19
38. Scheppke KA, Braghiroli J, Shalaby M, Chait R. "Prehospital use of Im Ketamine for sadation of violent and agitated patients". *West J Emerg Med* 2014;15(7):736-41
39. Arroyo-Novoa CM, Figueroa Ramos M, Miaskowski C et al. Efficacy of samall doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;21:561-66
40. Anderson A, Fuzaylov G. Perioperative Anesthesia management of the burn patient. *Surg Clin N Am* 2014;94:851-861
41. Majidinejad S, Esmailian M, Emadt M. Comparison of Intravenous Ketamine with Morphine in Pain Relief of Long Bones Fractures: a Double Blind Randomized Clinical Trial. *Emergency* 2014;2(2):77-80

NORMAS PARA LOS AUTORES

El Boletín SOMAT es una publicación de la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. digital, bimensual.

Publicará contribuciones de las secciones que abajo se indican escritas en Arial 12 puntos, 1.5 espacio, márgenes de 2.5 cm, sin sangría ni justificación derecha. Todos los escritos serán evaluados por pares.

I. Editoriales. Escrito por el editor o editores invitados.

II. Trabajos científicos (investigación).

III. Trabajos de revisión

IV. Reporte de casos clínicos

V. Perlas en el manejo del paciente con trauma

VI. Evaluación de casos

VII. Aspectos legales, éticos-bioéticos, riesgos profesionales del profesional de la salud

VIII. Historia, arte en la medicina

IX. Políticas de salud

X. Cartas al editor

*** Originales en español e inglés en el ámbito de las especialidades médicas (anestesiología, medicina crítica, urgencias médico quirúrgicas, trauma y ortopedia, cirugía general, rehabilitación, neurocirugía, imagenología), enfermería, medicina prehospitalaria relacionadas al manejo del paciente traumatizado y/o en estado crítico en particular y de otras áreas en general.

Todos los artículos deberán contar con una página inicial:

1. Título en español e inglés

2. Título breve en español e inglés

3. Nombre del autor (es) y cargos institucionales

4. Nombre, adscripción, teléfono, dirección postal, correo electrónico del autor principal y contacto y para correspondencia

5. Resumen en español e inglés. Máximo media cuartilla.

Palabras clave en español e inglés (se recomienda revisar Descripción en Ciencias de la Salud (DECS, <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) y del Medical Subject Headings del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

5.1 Trabajos científicos de investigación. El resumen contará con:

* Antecedentes

* Material y métodos

* Resultados

* Conclusiones

5.2 Trabajos de revisión / Historia o Arte de la Medicina / Aspectos Legales, Éticos-Bioéticos, Riesgos Profesionales del Profesional de la Salud.

El resumen será en extenso

5.3 Casos clínicos

El resumen será en extenso

6. Desarrollo del trabajo (artículo)

Posterior al resumen y palabras clave:

6.1 Científicos / Investigación

- Introducción o antecedentes

- Material y Métodos

- Resultados

- Conclusiones

- Bibliografía

6.2 Trabajos de Revisión

- Cuadro de contenido

- Cuerpo del manuscrito:

--- Introducción

--- Antecedentes

--- Desarrollo del tema

- Bibliografía

6.3 Caso Clínico

- Introducción

- Reporte o descripción del caso

- Discusión

- Conclusiones

- Bibliografía

6.4 Evaluación de Casos

- Antecedentes

- Datos clínicos del paciente

- Preguntas diagnóstico y manejo

- Respuestas

- Resumen patología, diagnóstico y manejo

- Bibliografía

7. Fuentes de financiamiento en su caso

8. Posible conflicto de interés de los autores (en su caso)

9. Bibliografía.

Las referencias de artículos publicados de revistas, capítulos de libros y libros completos se referirán de acuerdo al estilo Vancouver (www.icmje.org).

NORMAS PARA LOS AUTORES

Se indicará arábigamente y en forma consecutiva de acuerdo a la aparición en el texto.

a) Revistas periódicas

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction involunters. *Anesthesiology* 2004;100:1373-81 Referir el doi

b) Capítulos de libros.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8a Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43

c) Libros completos.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Libros y artículos en internet. Agregar la fecha consultada, disponible en <http://www.....> y el doi...

10. Cuadros y figuras

Una por página, poniendo pie del cuadro o figura. Si es de alguna revista o libro poner de dónde se tomó y pedir la autorización del autor o editorial para publicación.

Enviar todos los artículos dirigidos a somat.contacto@gmail.com en atención a Dr. Jaime Rivera Flores Editor del Boletín SOMAT.

GUIDELINES AUTHORS

SOMAT Newsletter is a bimonthly digital publication of the Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.

SOMAT Newsletter accepts the following types of manuscripts, in Arial font size 12 points, 1.5 spacing and 2.5 cm margins, with no indentation or right justification. All manuscripts will be peer reviewed.

- I. Editorials. Written by the editor or guest editors.
- II. Scientific works (research).
- III. Review papers
- IV. Clinical cases
- V. Pearls in management of patient with trauma
- VI. Case evaluation
- VII. Legal, ethical-bioethical aspects, professional risks of the health professional
- VIII. History, art in medicine
- IX. Health policies
- X. Letters to the editor

*** Original texts in Spanish and English in medical specialties (anesthesiology, critical medicine, medical surgical emergencies, trauma and orthopedics, general surgery, rehabilitation, neurosurgery, imaging), nursing, medicine prehospital care related to patient management traumatized and /or critically ill in particular and of other areas in general.

All manuscripts should have the following sections:

Title page:

1. Original title in Spanish and English
2. Running title in Spanish and English
3. Authors' name and affiliation
4. Correspondence author: Name, affiliation, telephone, postal address and e-mail.
5. Summary: in Spanish and English. Maximum half page.

Keywords: in Spanish and English (it is recommended to review the **D e s c r i p t i o n i n H e a l t h S c i e n c e s (D E C S , <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) and Medical Subject H e a d i n g s f r o m i n d e x m e d i c u s (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).**

Summaries should follow the sequence of the main body of the text:

5.1. Scientific research manuscripts:

* Background

* Material and methods

* Results

* Conclusions

5.2. Review manuscripts / History or Art of the

Medicine / Legal Aspects, Ethics-Bioethics, Professional Risks of the Health Professional.

Summary should be *in extenso*.

5.3. Clinical cases

Summary should be *in extenso*.

6. Manuscript preparation

The following requirements should be fulfilled after the summary and keywords:

6.1 Scientific / Research papers

- Introduction or background

- Material and methods

- Results

- Conclusions

- Bibliography

6.2 Review manuscripts

- Table of contents

- Manuscript:

--- Introduction

--- Background

--- Development

- Bibliography

6.3 Clinical Case

- Introduction

- Report or description of the case

- Discussion

- Conclusions

- Bibliography

6.4 Case Evaluation

- Background

- Clinical data of the patient

- Diagnostic and management questions

- Answers

- Summary pathology, diagnosis and management

- Bibliography

7. Funding sources and conflict of interest declarations.

8. Bibliography

References to articles published in journals, book chapters and complete books should follow the standards indicated by the International Committee of Medical Journal Editors, Vancouver style (www.icmje.org), each of them numbered and ordered sequentially as they appear in the text with consecutive Arabic numerals.

Example:

a) Periodical journals

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction *Anesthesiology* 2004;100;1373-81 Refer the doi

b) Book chapters.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43



GUIDELINES AUTHORS

c) Complete books.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review
Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Books and articles on the internet:

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction
Anesthesiology 2004;100;1373-8. Available from:
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1943590>

9. Artwork and figures

One figure per page and with a “descriptive legend” for each one is required. If it was taken from another journal or book, a letter of approval for its use must be attached.

All submissions should be sent to SOMAT Newsletter:
somat.contacto@gmail.com in attention to Jaime Rivera Flores
MD Editor.

DE ANESTESIOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA



EN TRAUMA, A.C.

página web: www.somat.org.mx
<http://www.somat.org.mx/index.php/boletin>