

Analgesia postmastectomía con infiltración subcutánea en herida quirúrgica de ketamina con lidocaína

Aportación original
Vol. 61
Supl. 2

Postmastectomy analgesia with subcutaneous infiltration of ketamine with lidocaine in surgical wound

Karen Stephania Santana-López^{1a}, Lucero Dalila García-Posada^{1b}, Isette Yunue Landeros-Navarro^{1c}, Víctor Manuel López-Garcés^{2d}

Resumen

Introducción: la ketamina es un fármaco ahorrador de opioides y adyuvante analgésico, útil en el tratamiento preventivo del dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen su eficacia en su administración local para el manejo de dolor postoperatorio.

Objetivo: comparar la eficacia de la ketamina más lidocaína al 2% frente a placebo más lidocaína al 2% infiltrada en herida quirúrgica como analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a cirugía de mama.

Material y métodos: se realizó un estudio experimental, prospectivo y aleatorizado en 18 pacientes mayores de 18 años programadas para mastectomía bajo técnica anestésica general. El sitio quirúrgico se infiltró con 0.5 mg/kg de ketamina más 10 mL de lidocaína al 2% aforado a 20 mL con solución salina (grupo 1) o solución salina 10 mL + 10 mL de lidocaína simple al 2% (grupo 2). Se valoró la intensidad del dolor mediante la Escala Numérica Análoga (ENA) a las 2, 8, y 12 horas posteriores a la cirugía y la necesidad de dosis de rescate analgésico.

Resultados: las puntuaciones en la ENA en ambos grupos fueron similares al salir (p 0.26) y 2 horas posteriores (p 0.05). El valor de la ENA fue menor con la infiltración de ketamina/lidocaína 2% a las 8 horas (ketamina 2.5 [2-3]; placebo 4 [3-7], p 0.01) y 12 horas (ketamina 3 [1-5]; placebo 5 [4-6], p < 0.001).

Conclusiones: la ketamina infiltrada en la herida quirúrgica provee analgesia superior, brinda seguridad y mejora las puntuaciones de la ENA en el periodo postquirúrgico.

Abstract

Background: Ketamine is an analgesic adjuvant useful in acute pain preventive treatment. However, there are few studies evaluating its efficacy in local administration for postoperative pain management.

Objective: To compare ketamine's efficacy plus 2% lidocaine versus placebo plus 2% lidocaine infiltrated into surgical wound as postoperative analgesia in patients undergoing mastectomy.

Material and methods: An experimental, randomized, single-blind study was carried out in 18 patients older than 18 years scheduled for mastectomy under general anesthetic technique. The surgical wound was infiltrated before to its closure with 0.5 mg/kg of ketamine plus 10 mL of simple 2% lidocaine volumetric to 20 mL with saline solution (group 1) or 10 mL saline solution + 10 mL of simple 2% lidocaine (group 2). Each patient was randomly assigned to one of the two intervention groups by draw (from which a piece of paper was drawn indicating the group to which they would belong). The pain intensity was assessed by Analog Numerical Scale (ANS) at 2, 8 and 12 hours after surgery and the need for analgesic rescue doses.

Results: The scores on the ANS scale in both groups were similar at leaving (p 0.26) and 2 hours later (p 0.05). The ENA value was lower with 2% ketamine/lidocaine infiltration at 8 hours (ketamine 2.5 [2-3]; placebo 4 [3-7], p 0.01) and 12 hours (ketamine 3 [1-5]; placebo 5 [4-6], p < 0.001).

Conclusions: Ketamine infiltrated into the surgical wound provides superior analgesia and improves ENA scores in the post-surgical period.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Medico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Anestesiología. León, Guanajuato, México

²Secretaría de Salud, Hospital General de León, Servicio de Anestesiología. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0003-1982-1434](https://orcid.org/0000-0003-1982-1434)^a, [0000-0002-0062-2497](https://orcid.org/0000-0002-0062-2497)^b, [0000-0002-8970-843X](https://orcid.org/0000-0002-8970-843X)^c, [0000-0003-0597-953X](https://orcid.org/0000-0003-0597-953X)^d

Palabras clave
Ketamina
Dolor
Mastectomía
Cáncer
Estudios Experimentales

Keywords
Ketamine
Pain
Mastectomy
Cancer
Experimental Studies

Fecha de recibido: 17/12/2022

Fecha de aceptado: 05/01/2023

Comunicación con:
Isette Yunue Landeros Navarro
 ilanderosnv@gmail.com
 447 283 3054

Cómo citar este artículo: Santana-López KS, García-Posada LD, Landeros-Navarro IY, López-Garcés VM. Analgesia postmastectomía con infiltración subcutánea en herida quirúrgica de ketamina con lidocaína. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S120-6.

Introducción

El subcomité de taxonomía de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (por sus siglas en inglés IASP) elaboró en 1978 una definición de dolor que ha sido aceptada en el mundo científico y sanitario, y por la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) como un referente de máximo valor; lo define como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial o descrita en los términos de dicha lesión”.¹

La clasificación del dolor se determina en función de diversos criterios; dentro de estos se puede clasificar en cuanto a su temporalidad como:

- Dolor crónico: dura más de 3 a 6 meses, se prolonga más allá del tiempo de reparación tisular, es perpetuado por factores distintos al causante original del dolor, persistente y desproporcionado.²
- Dolor agudo: respuesta normal fisiológica y predecible del organismo frente a una agresión química, física o traumática. Persiste mientras dura el proceso de curación o cicatrización de los tejidos. Puede acompañarse de hiperreactividad del sistema nervioso autónomo y manifestarse con la asociación a ansiedad y signos físicos autonómicos como taquicardia, hipertensión, taquipnea, vómitos, sudoración, palidez, entre otros.²

El dolor postoperatorio es el máximo representante del dolor agudo. La característica más destacada del dolor postoperatorio es que su intensidad es máxima en las primeras 24 horas y disminuye progresivamente con duración incierta de horas o días, además de que produce ansiedad y angustia, las cuales dificultan su tratamiento.^{3,4} Un inadecuado control del dolor postoperatorio puede ensombrecer el éxito del tratamiento quirúrgico, prolonga la estancia hospitalaria, retrasa la recuperación y la reincorporación de los pacientes a su vida familiar y laboral.⁵

La patología de mama es una de las entidades cuyo tratamiento es quirúrgico. El dolor posterior a una mastectomía puede ir de moderado a intenso.⁶ El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en la mujer y es considerado un problema de salud pública.⁷ A pesar de la alta sobrevivencia, muchas de ellas experimentan dolor crónico intenso asociado al tratamiento quirúrgico curativo y los procedimientos terapéuticos adyuvantes. Existen factores de riesgo relacionados, uno de los cuales es la intensidad del dolor agudo postoperatorio. Se ha observado que el manejo del dolor postoperatorio de manera agresiva previene el desarrollo del dolor persistente, el cual puede llegar a provocar el conocido síndrome de dolor postmastectomía, cuya intensidad va de moderada a severa, localizado en la herida

quirúrgica y en la mama, pared torácica y axila y/o brazo ipsilateral.^{6,8}

Las técnicas locorreregionales, como la infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales (por ejemplo, la lidocaína al 2%), facilitan y mejoran el control del dolor postoperatorio. A pesar de ser una estrategia de analgesia multimodal, su uso rutinario es limitado.⁹ Existen fármacos adyuvantes para el control del dolor postoperatorio, entre los cuales se encuentra la ketamina, la cual tiene efectos que comparte con los anestésicos locales. Estos efectos dependen de la dosis, estabilizan la membrana axoplásmica y bloquean los canales de sodio y potasio, lo que impide que se genere el potencial de acción en la membrana celular y, por tanto, disminuye la sensibilidad a nivel periférico, lo cual favorece la neuromodulación del dolor.¹⁰ La ketamina previene la sensibilización central de los nociceptores a dosis subanestésicas mediante la eliminación de la estimulación nociva aferente periférica, con lo cual reduce el dolor postoperatorio. Además de su efecto analgésico periférico,⁹ la vida media de este fármaco es de dos a tres horas y tiene una biodisponibilidad de 90-93% cuando se administra por vía parenteral.¹¹ A pesar del amplio uso de los opioides como analgésicos, se ha demostrado que estos inhiben la inmunidad mediada por células y la humoral, y también promueven la proliferación y migración de células tumorales y su angiogénesis, por lo que se debería limitar su uso en pacientes con cáncer.¹²

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la ketamina como ahorrador de opioides y en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio.^{9,13,14} Sin embargo, muy pocos lo han hecho como coanalgésico en anestesia local y regional, por lo que en este caso decidimos llevar a cabo un estudio de investigación comparativo para evaluar la eficacia analgésica de la ketamina como coanalgésico infiltrado en herida quirúrgica con lidocaína.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, ciego simple. El tamaño de muestra fue por conveniencia y el tipo de muestreo probabilístico.

Criterios de selección

Fueron incluidas 18 pacientes programadas para mastectomía con o sin disección axilar bajo técnica anestésica general, durante el intervalo de tiempo comprendido entre enero y septiembre del 2022. Entre los criterios de inclusión se consideraron pacientes del género femenino, mayores

de 18 años, que aceptaran participar en el estudio; fueron excluidas las pacientes que tuvieran antecedente de enfermedades psiquiátricas, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial descontrolada ($> 180/110$ mmHg previa entrada a quirófano), alérgicas a ketamina o a lidocaína. Fueron eliminadas aquellas pacientes que tuvieron un cambio en el plan anestésico a anestesia neuroaxial o combinada, o ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) por complicación quirúrgica.

Consideraciones éticas

Las maniobras para llevar a cabo la investigación cumplieron con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, y con los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, en materia de seguridad, confidencialidad y anonimato. Con base en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasificó como Investigación de riesgo mayor al mínimo.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética y de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 1, del Centro Médico Nacional del Bajío, con el número de registro R-2021-1001-145. Los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado al aceptar su participación durante la valoración preanestésica.

Factor de exposición

Se verificó el cumplimiento de los criterios y una vez firmado el consentimiento informado, cada paciente se asignó de forma aleatoria a uno de los dos grupos de intervención por medio de una tómbola, de la cual se sacó un papel que indicó el grupo al que pertenecería. El grupo 1 fue el de la infiltración de ketamina a dosis de 0.5 mg/kg + 10 mL de lidocaína simple al 2% aforado a 20 mL con solución salina; el grupo 2 fue el de la infiltración de solución salina 10 mL + 10 mL de lidocaína simple al 2%.

Cada paciente se premedicó con esquema de analgesia intravenosa a base de ketorolaco a dosis de 1 mg/kg de peso y tramadol a dosis de 1 mg/kg de peso ambos vía intravenosa (IV). Una vez que cada paciente ingresó a la sala de quirófano se inició el monitoreo no invasivo, se registró frecuencia cardíaca y presión arterial media y se procedió a la administración de medicamentos de inducción anestésica: fentanil $3-4$ mcg/kg, propofol $1-1.5$ mg/kg, vecuronio 0.08 mg/kg. Previo al cierre de la herida, se administró

por infiltración la solución de ketamina o placebo, según el grupo al que la paciente perteneciera. Como profilaxis de náusea y vómito postoperatorio, se administró previo a la extubación 4 mg de dexametasona IV y 4 mg de ondansetrón también vía IV.

Evaluación del desenlace

A la salida de cada paciente a la Unidad de Cuidados Postanestésicos, se valoró la eficacia analgésica mediante la Escala Numérica Análoga (ENA) a las 2, 8 y 12 horas posteriores a la cirugía, al igual que los signos vitales (frecuencia cardíaca [FC], presión arterial media [PAM], disociación, náusea y vómito) y la necesidad de dosis de rescate analgésico con buprenorfina a dosis de 1 mcg/kg en caso de puntuación de ENA $> 6/10$. El desenlace primario fue la calificación de ENA valorado durante las primeras 12 horas del postoperatorio.

Análisis estadístico

Se empleó como prueba de distribución de datos la prueba de Shapiro-Wilk. La estadística descriptiva consistió en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo con la variable y su distribución. Con base en la distribución de los datos se utilizaron pruebas no paramétricas. Las calificaciones de la ENA, la FC y la PAM entre ambos grupos se analizaron con la prueba *U* de Mann-Whitney y en cada evaluación se empleó la prueba *H* de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos obtenidos se analizaron con el programa SPSS, versión 29.

Resultados

A 10 de las 18 pacientes incluidas, se les infiltró la herida quirúrgica con ketamina y lidocaína 2% y presentaron edad de 47.7 ± 11.27 años, la cual fue menor que a quienes se les administró lidocaína 2% con placebo 67.38 ± 14.14 , $p = 0.009$. No se requirió excluir pacientes durante el periodo del estudio (cuadro I).

La mediana puntuación de la ENA cuando las pacientes salieron del quirófano estuvo por debajo de 1 en ambos grupos ($p = 0.26$). A las 2 horas hubo tendencia al incremento en ambos grupos y alcanzó en el grupo 2 un puntaje de 3.5 (1.25) y 1.5 (2.75) en el grupo 1 a lo largo del tiempo de observación. La evaluación del dolor a las 8 horas posteriores al procedimiento quirúrgico fue mayor en el grupo 2 (ENA 4 [1.25]), que en el grupo 1 (ENA 2.5 [1]), $p = 0.01$. Entre los grupos la diferencia de ENA a las 12 horas del postquirúrgico fue significativa ($p = 0.001$) y hubo puntajes

Cuadro I Características basales de la población en estudio y entre grupos

Característica	Muestra total (n = 18)	Grupo 1 (n = 10)	Grupo 2 (n = 8)	p
	Media (± DE)	Media (± DE)	Media (± DE)	
Edad (años)	56.44 (15.83)	47.7 (11.27)	67.38 (14.14)	0.009*
Talla (metros)	1.57 (0.07)	1.57 (0.09)	1.58 (0.05)	0.84
Peso (kg)	71.94 (9.93)	74.3 (12.19)	69 (5.52)	0.46
Frecuencia cardiaca (lpm)	75.72 (16.75)	79.10 (18.61)	71.5 (14.11)	0.21
Presión arterial media (mmHg)	94.88 (2.17)	95.4 (11.38)	94.25 (13.88)	0.78

DE: desviación estándar; lpm: latidos por minuto

Se empleó U de Mann-Whitney; *p < 0.05

menores en el grupo 1 (ENA 3 [0]) frente al grupo 2 (ENA 5 [0.25]) (cuadro II).

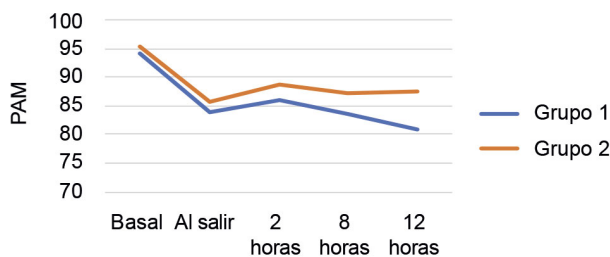
En cuanto a las mediciones de signos vitales, no se encontró diferencia significativa en la PAM entre ambos grupos (basal p = 0.83, al salir p = 0.57, a las 2 horas p = 0.59, a las 8 horas p = 0.44 y a las 12 horas p = 0.09) En el análisis de la FC por grupo en los diferentes intervalos de medición se presentó diferencia significativa a las 2 horas (p = 0.049) y se observó FC en el grupo placebo, con una media de 78.8 ± 11.49 frente a 69 ± 7.09 en el grupo 2 (figuras 1 y 2).

Cuadro II Comparación de la analgesia postoperatoria entre los grupos de estudio

Escala Numérica Análoga	Grupo 1 (n = 10)	Grupo 2 (n = 8)	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Al salir	0 (0-3)	0.5 (0-4)	0.26
2 horas	1.5 (0-7)	3.5 (0-7)	0.05
8 horas	2.5 (2-3)	4 (3-7)	0.01*
12 horas	3 (1-5)	5 (4-6)	0.001*

RIC: rangos intercuartílicos

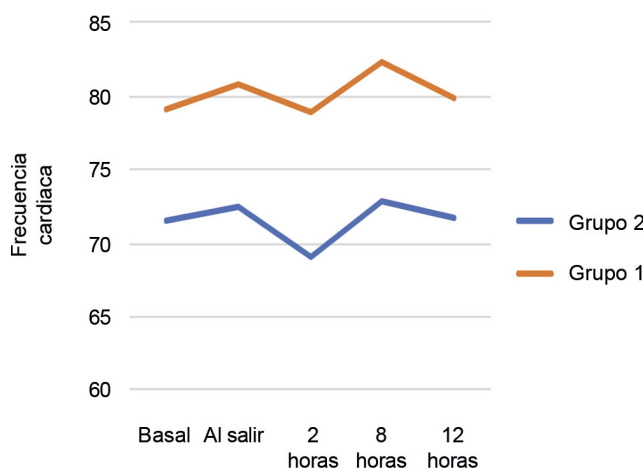
Se empleó H de Kruskal Wallis; *p < 0.05

Figura 1 Comparación de la presión arterial media (PAM) entre el grupo 1 y el grupo 2*

PAM: presión arterial media. Se empleó H de Kruskal Wallis; *p < 0.049

Se requirieron dosis de rescate con buprenorfina a las 2 y 8 horas en 25% (n = 2) del grupo 2 mientras que en el grupo 1 solo un paciente (10%) requirió rescate a las 2 horas, p = 0.592.

En el grupo 1 una paciente presentó disociación al salir de cirugía mientras que en el grupo 2 ninguna; sin embargo, esto no tuvo relevancia estadística. No se encontró náusea o vómito en ninguna de las pacientes de ambos grupos en ningún intervalo de tiempo medido.

Figura 2 Comparación de la frecuencia cardiaca entre el grupo 1 y el grupo 2*

Se empleó H de Kruskal Wallis; *p < 0.049

Discusión

El dolor posterior a una mastectomía puede ser de moderado a intenso. Un adecuado manejo de la analgesia postoperatoria disminuirá el consumo de opioides y los efectos hemodinámicos asociados a la presencia del dolor.⁶ En el presente estudio la intensidad máxima de dolor se presentó a

las 8 y 12 horas posteriores al procedimiento quirúrgico, que, de acuerdo con la Escala Numérica Análoga correspondió a moderado. Se observaron puntajes menores con la administración de ketamina y lidocaína 2% en la herida quirúrgica, lo que demuestra una eficacia analgésica superior con la adición de ketamina a la solución infiltrada de anestésico local.

La administración de ketamina/lidocaína 2% mostró eficacia analgésica con puntajes de ENA menores que con la administración de anestésico local con placebo, lo cual concuerda con la evidencia de estudios que han demostrado la superioridad de la ketamina como parte de la analgesia multimodal, como el realizado por Wang *et al.*,¹³ un metaanálisis en pacientes sometidas a cesárea en el que se analizó el efecto de la ketamina por diferentes vías de administración, incluida la subcutánea en la herida quirúrgica, con evidencia de una mejor analgesia en todas aquellas a las que se les administró ketamina. Mohamed *et al.*¹⁴ encontraron en sus resultados superioridad analgésica con la infiltración de ketamina a dosis de 2 mg/kg en la herida quirúrgica, así como prolongación del efecto analgésico demostrada por el mayor tiempo transcurrido hasta la necesidad del primer rescate analgésico. Lo anterior puede deberse al efecto tanto local como periférico del antagonista NMDA, que potencia y prolonga a su vez el efecto del anestésico local.

Maktabi *et al.*¹⁵ analizaron la analgesia postoperatoria en mujeres sometidas a histerectomía total abdominal con la administraron combinada de bupivacaína y ketamina vía subcutánea en la herida quirúrgica y demostraron su eficacia en la reducción de la intensidad del dolor postoperatorio en comparación con el grupo de placebo, pero entre ellos no hubo una diferencia significativa en la disminución de dolor. Estos resultados contrastan con los nuestros; sin embargo, es importante destacar que en el estudio de Maktabi se administró como dosis estándar de ketamina 100 mg en volumen de 5 mL únicamente, mientras que en el nuestro se combinó con anestésico local y se aforó a un volumen de 20 mL, lo cual puede justificar la superioridad analgésica del grupo al que se le administró esta solución.

Los resultados arrojados por esta investigación confirman que la ketamina es un adecuado adyuvante para el manejo analgésico en pacientes postoperadas de mastectomía, pues obtuvo en la ENA ≤ 3 a las 8 y 12 horas. Esto coincide con investigaciones previas, como la realizada por Kang *et al.*¹⁶ en la que utilizaron ketamina a dosis de 0.5 mg/kg posterior a la incisión quirúrgica en pacientes sometidas a mastectomía y produjo una disminución del dolor a 3 meses del postoperatorio; sin embargo, la vía de administración difiere de la realizada en este estudio. Estos resultados comprueban la eficacia del uso de ketamina como coadyuvante en la analgesia local para prevenir el dolor crónico en estas pacientes. Othman *et al.*¹⁷ hicieron un estudio en el cual

compararon la eficacia analgésica de la combinación de ketamina más bupivacaína frente a la bupivacaína sola para el bloqueo pectoral modificado en pacientes oncológicas para cirugía de mama, en el cual concluyeron que la adición de ketamina al anestésico local prolonga el tiempo de la analgesia. Así también Bi *et al.*¹⁸ realizaron una revisión sistemática en estudios que comparaban ketamina tanto IV como adyuvante para bloqueo paravertebral torácico con el uso de bupivacaína sola y encontraron una mejor analgesia en los grupos en los que se utilizó ketamina en las primeras 24 horas. Esto evidencia que la ketamina es efectiva y segura para el manejo de la analgesia multimodal en pacientes sometidas a cirugía de mama, independientemente de la técnica analgésica tanto en procedimientos regionales como locales.

Mohamed S *et al.*¹⁹ realizaron un estudio en el que encontraron que el uso de sulfato de magnesio en dosis de 750 mg como adyuvante de la bupivacaína proporcionó una mejor analgesia postoperatoria que el uso de ketamina en dosis bajas de 25 mg como adyuvante de la bupivacaína en la infiltración subcutánea en cesáreas. Estos resultados contrastan con los nuestros, lo que podría deberse a la dosis de ketamina utilizada en comparación con la que se utilizó en nuestro estudio (0.5 mg/kg) en adición al anestésico local, lo que logró una mejor analgesia en comparación con la infiltración de anestésico local único. No se comparó la ketamina con algún otro adyuvante, lo cual podría ser motivo de estudio en otro proyecto de investigación.

Diversas investigaciones realizadas en otro tipo de intervenciones quirúrgicas y poblaciones diferentes que la nuestra demuestran que el uso de la ketamina disminuye la respuesta inflamatoria²⁰ y muestra superioridad analgésica combinada con anestésico local, especialmente en las primeras 12 horas del postquirúrgico sin encontrar efectos adversos como alucinaciones, disociación, náusea o vómitos ni alteraciones hemodinámicas importantes a dosis de 0.5 mg/kg.^{21,22,23,24,25,26,27,28} Resultados que también se encontraron en nuestro estudio utilizando esta subdosis de ketamina. Sacevich *et al.*²² encontraron que la dosis media de ketamina subcutánea que pareció eficaz en la reducción del dolor fue de 0.90 mg/kg, sin que se presentaran serios efectos secundarios, mientras que en otros estudios²¹ se observó más incidencia de alucinaciones a dosis de 1 mg/kg.²⁵

Serán necesarios nuevos estudios que cuenten con una muestra mayor y tomen en cuenta la tasa plasmática de fentanilo para corroborar los resultados obtenidos; sin embargo, pudimos demostrar la ventaja analgésica que representa el uso de la ketamina en analgesia multimodal para el manejo del dolor postoperatorio en nuestra población de estudio.

Conclusiones

La ketamina al combinarse con lidocaína al 2% infiltrada en la herida quirúrgica provee analgesia superior y disminuye las puntuaciones de ENA en el periodo postquirúrgico en pacientes sometidas a mastectomía en comparación con la infiltración de anestésico local + placebo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Pérez Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2020;27(4):232-3. doi: 10.20986/resed.2020.3839/2020
- Sociedad Galega da Dor e Coidados Paliativos. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. Vigo: Edición Enfoque Editorial SC; 22 de noviembre de 2017. Disponible en: https://sgador.com/wp-content/uploads/2018/04/Manual-SGADOR-24x17_WEB_20-03.pdf
- Santeularia-Vergés M, Catalaga-Puigbo E, Genove-Cortada M, Revuelta-Rizo M, Moral-García. Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva. *Cir Esp.* 2009;86(2):63-71. Disponible en: doi: 10.1016/j.ciresp.2009.03.0
- González de Mejía N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2005;12(2):112-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000200007&lng=es
- Ortega-García JL, Neira-Reina F. El tratamiento del dolor postoperatorio. ¿Un problema sin resolver? *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2018;25(2):63-5. doi: 10.20986/resed.2018.3668/2018
- Mejía-Terrazas GE, López-Muñoz E. Dolor crónico en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(1):41-50. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000114
- Rojas-Sosa MDC, Olvera-Gómez JL, Vargas-Zavala L, Rodríguez-Andrade J, Chávez-Rojas AI, Aranza-Aguilar JL et al. Detección del cáncer de mama en la Ciudad de México durante 2017. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(1):S32-40. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000113
- Alcántara-Montero A, González-Curado A. Consenso para la definición del síndrome de dolor post-mastectomía. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2018;25(5):305-6. doi: 10.20986/resed.2016.3510/2016
- Cruz AJM, Giraldo CE, Fernández EF, Tovar OE. Farmacología y uso clínico de la ketamina. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia.* 2009;4(1):68-79. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321428101006>
- Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Pre-incisional analgesia with intravenous or subcutaneous infiltration of ketamine reduces postoperative pain in patients after open cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med.* 2011;12(9):1418-26. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01205.x
- Kung J, Robert C, Sheri B, Dan B. Ketamina (ketamine): revisión de un medicamento establecido pero a menudo poco reconocido. *APSF* 2020;3(2). Disponible en: <https://www.apsf.org/es/article/ketamina-ketamine-revision-de-un-medicamento-establecido-pero-a- menudo-poco-reconocido/>
- Ramírez-Villagómez JA. Efecto de la técnica anestésica y el uso de opioides en la función inmune del paciente quirúrgico oncológico. *Anest. Méx.* [Internet]. 2018; 30(1):35-40. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712018000100035&lng=es
- Wang J, Xu Z, Feng Z, Ma R, Zhang X. Impact of Ketamine on Pain Management in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2020;23(2):135-48. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAyOQ%3D%3D&journal=125>
- Mohamed SA, Sayed DM, El Sherif FA, Abd El-Rahman AM. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial. *Eur J Pain.* 2018;22(5):951-60. doi: 10.1002/ejp.1181
- Maktabi M, Kamali A, Jelodar HT, Shokrpour M. Comparison of Topical and Subcutaneous Bupivacaine Infiltration with Subcutaneous Ketamine on Postoperative Pain in Total Abdominal Hysterectomy. *Med Arch.* 2019;73(1):15-8. doi: 10.5455/medarh.2019.73.15-18
- Kang C, Cho AR, Kim KH, Lee EA, Lee HJ, Kwon JY, et al. Effects of Intraoperative Low-Dose Ketamine on Persistent Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Pain Physician.* 2020;23(1):37-47. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAwNA%3D%3D&journal=124>
- Othman AH, El-Rahman AM, El Sherif F. Efficacy and Safety of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Pain Physician.* 2016;19(7):485-94. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzAxMQ%3D%3D&journal=99>
- Bi Y, Ye Y, Zhu Y, Ma J, Zhang X, Liu B. The Effect of Ketamine on Acute and Chronic Wound Pain in Patients Undergoing Breast Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pain Pract.* 2021;21(3):316-32. Disponible en: doi: 10.1111/papr.12961
- Mohamed S, Amr N, Abd El-Razik, Nourhan A, Abd El-Ghani. A comparative study of low dose ketamine versus magnesium sulfate for local wound infiltration after cesarean section. *MJMR.* 2019;30(1):72-7. Disponible en: https://mjmr.journals.ekb.eg/article_222778_2900275ec2d0b41d90a3518d267f29a1.pdf
- Sherif F, Tohamy M, Mostafa M, Adlan S, Mohamed S, Mansour S, et al. Effect of Local Wound Infiltration with Ketamine versus Dexmedetomidine Added to Bupivacaine on Inflammatory Cytokines, a Randomized Clinical Trial. *Open Journal of Anesthesiology.* 2022;12:261-77. doi: 10.4236/ojanes.2022.128024
- Kazemeini A, Rahimi M, Fazeli MS, Mirjafari SA, Ghaderi H, Fani K, et al. The effect of local injections of bupivacaine plus

- ketamine, bupivacaine alone, and placebo on reducing postoperative anal fistula pain: a randomized clinical trial. *Scientific World Journal*. 2014; 2014:424152. doi: 10.1155/2014/424152
22. Sacevich C, Semakuba B, McKay WP, Thakore S, Twagirumugabe T, Nyiligira J. Subcutaneous ketamine for postoperative pain relief in Rwanda: a randomized clinical trial. *Can J Anaesth*. 2018;65(2):170-7. doi: 10.1007/s12630-017-1009-7
 23. Rahman MP, Anam AS, Islam MR, Hossain MM, Rahman MM, Khatun R. Effectiveness of Pre-Operative Subcutaneous Infiltration of Ketamine for Post-Operative Analgesia and Haemodynamic Attenuation. *Khawaja Yunus Ali Medical College Journal*. 2021;12(1):26-31. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/KYAMCJ/article/view/53364>
 24. Oham A, Ekwere I, Tobi K. Subcutaneous ketamine prolongs the analgesic effect of local infiltration of plain Bupivacaine in children undergoing inguinal herniotomy. *Afr Health Sci*. 2020;20(2):806-14. doi: 10.4314/ahs.v20i2.34
 25. Mishra P, Yadav J, Rai S, Singh RB. Comparative Study Among Ketamine, Fentanyl, and Ropivacaine, as Pre-incisional Analgesic Given by Surgical Site Infiltration, in Cases Posted for Elective Lower Segment Cesarean Section Under General Anesthesia. *Cureus*. 2021;13(2):e13609. doi: 10.7759/cureus.13609
 26. Biomy NR, Fathelbab A, Abdel-Fattah A, Farhat AE. Ketamine versus Dexmedetomidine in Local Wound Infiltration for Postoperative Pain Relief in Cesarean Section. *International Journal of Medical Arts*. 2021;3(3):1570-5. doi: 10.21608/IJMA.2021.185126
 27. Kaler P, Verma I, Grewal A, Taneja A, Sood D. Comparison of levobupivacaine alone versus levobupivacaine with ketamine in subcutaneous infiltration for postoperative analgesia in lower segment cesarean section. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2019;9:60-4. Disponible en: <https://www.joacc.com/text.asp?2019/9/2/60/266143>
 28. Rizk R, Refky M, Zanfaly H, Ibraheem A. Postoperative Analgesic Effect of Using Bupivacaine Versus Bupivacaine with Dexmedetomidine or Ketamine in Cesarean Section Operations. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;88(1):33749. doi: 10.21608/EJHM.2022.248127