

**KẾT QUẢ GIẢM ĐAU CỦA KETAMINE LIỀU THẤP PHỐI HỢP
MIDAZOLAM TRONG MỔ CẮT TỬ CUNG VÀ BÓC U XƠ TỬ CUNG
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2022**

*Trần Quốc Duy**, *Huỳnh Công Tâm,*
Nguyễn Minh Hoàng, Huỳnh Lê Thiện Vũ
Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ
**Email: tqduy.y39@gmail.com*
Ngày nhận bài: 13/1/2023
Ngày phản biện: 20/7/2023
Ngày duyệt đăng: 31/7/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vai trò giảm đau sau mổ của ketamine đã được xác định, tuy nhiên khi kết hợp với gây tê tủy sống bằng bupivacaine – opiphrine trong phẫu thuật mổ mở cắt tử cung và mổ bóc u xơ tử cung vẫn chưa rõ ràng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả chống tăng đau của Ketamine liều thấp phối hợp midazolam trong mổ cắt tử cung và bóc u xơ tử cung. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng 116 người bệnh có chỉ định phẫu thuật mổ mở cắt tử cung và bóc u xơ tử cung bằng gây tê tủy sống và làm giảm đau sau mổ bằng Opiphrine tê tủy sống, được chia thành 2 nhóm: nhóm ketamin (ketamine 1mg/kg và midazolam 1mg), nhóm chứng (dùng natriclorid 0,9% 5ml) trước khi rạch da; theo dõi: hiệu quả giảm đau trong mổ (tốt, trung bình, thất bại), giảm đau cứu hộ và lượng thuốc giảm đau cứu hộ (khi VAS > 4), theo dõi tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Hiệu quả giảm đau trong mổ của nhóm ketamine/chứng không khác biệt giữa 2 nhóm (CI: 0,69-5,32, $p > 0,05$), bệnh nhân sử dụng giảm đau cứu hộ (khi VAS > 4, bổ sung thêm thuốc giảm đau) ở nhóm ketamine thấp hơn nhóm chứng (25,9% so với 50%; $p < 0,05$; CI: 0,16-0,76), chỉ số đau VAS lúc nghỉ tại các thời điểm 1 giờ, 3 giờ và 24 giờ sau mổ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chỉ số đau tại các thời điểm 6 giờ, 12 giờ ở nhóm ketamine thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không bệnh nhân nào bị ảo giác, ác mộng, nhìn đôi hay an thần quá mức khi sử dụng ketamine liều thấp. **Kết luận:** Ketamine liều thấp kết hợp midazolam lúc rạch da có tác dụng chống tăng đau sau mổ, tác dụng không mong muốn không đáng kể.

Từ khóa: Ketamine liều thấp, đau cấp tính sau mổ, phụ khoa.

ABSTRACT

**EVALUATING EFFICACY OF LOW-DOSED KETAMINE AND
MIDAZOLAM IN LAPAROTOMY HYSTERECTOMY AND
ABDOMINAL MYOMECTOMY
AT CAN THO GYNECOLOGY AND OBSTETRICS HOSPITAL IN 2022**

Tran Quoc Duy^{1}, Huynh Cong Tam²*
Nguyen Minh Hoang³, Huynh Le Thien Vu⁴
Can Tho Gynecology and Obstetrics Hospital

Background: Ketamine has been shown to a postoperative analgesic effect. Nevertheless, whether this effect still exists after being combined with combined spinal use bupivacaine – opiphrine of billion cutting offer and optional disclaimer of fibroids remains unclear. **Objectives:** To evaluate results of combined analgesia in laparotomy hysterectomy and abdominal myomectomy of ketamine plus low-dose midazolam at skin incision. **Materials and methods:** Study on clinical trial of 116 patients with indications for laparotomy hysterectomy and abdominal myomectomy with spinal anesthesia and postoperative pain relief with spinal opiate Opiphrine, divided into 2 groups: ketamine group (ketamine 1mg/kg and midazolam 1mg), control group (using sodium chloride 0.9%

5ml) before skin incision; monitoring: effectiveness of analgesia in surgery (good, moderate, failed), rescue pain relief and rescue analgesic dose (when VAS > 4), monitoring for unwanted effects.

Results: The ketamine group and control group, achieved the following results: the effectiveness of ketamine/control group in pain relief was no different. The difference between the 2 groups (CI: 0.69-5.32, $p > 0.05$), patients using rescue pain relief in the ketamine group was lower than the control group (25.9% compare to 50%; $p < 0.05$; CI: 0.16-0.76), pain index VAS at rest at the time of T1, T2 and T5 was not statistically significant ($p > 0.05$), pain index at The time T3, T4 in the ketamine group was statistically significant ($p < 0.05$). No patient experienced hallucinations, nightmares, double vision, or excessive sedation with low doses of ketamine. **Conclusions:** Intravenous low-dose ketamine when combined with spinal anesthesia with bupivacaine and postoperative analgesia with opiphine has an effective analgesia effect after surgery, side effects were not significant.

Keywords: Low-dosed ketamine, postoperative acute pain, gynecological.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau cấp làm tổn hại nghiêm trọng đến tâm lý, sinh lý, cuối cùng làm gia tăng bệnh suất và tử suất. Giảm đau sau mổ là yếu tố không thể thiếu trong điều trị. Mặc dù đã có nhiều thay đổi cũng như phối hợp nhiều biện pháp nhưng điều trị đau tối ưu vẫn còn là một thách thức và chưa đầy đủ ở những phẫu thuật lớn [1].

Quan niệm điều trị đau sau mổ hiện nay là “giảm đau dự phòng” và “giảm đau đa mô thức”. Ketamine là thuốc đối vận không cạnh tranh với thụ thể NMDA được sử dụng lâm sàng để gây mê và giảm đau đã hơn bốn thập kỷ, hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh: liều cao dễ gây mê, liều thấp có tác dụng giảm đau [2]. Tuy nhiên, Ketamine đường tĩnh mạch phối hợp với morphin – bupivacaine gây tê tủy sống thì vẫn còn chưa rõ ràng [1]. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá kết quả chống tăng đau của Ketamine liều thấp phối hợp midazolam trong mổ cắt tử cung và bóc u xơ tử cung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh có chỉ định phẫu thuật mổ mở cắt tử cung và bóc u xơ tử cung với phương pháp vô cảm gây tê tủy sống và làm giảm đau sau mổ bằng Opiphine tê tủy sống tại Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ năm 2022.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Người từ 18 tuổi trở lên; phân loại sức khỏe theo ASA ở mức độ ASA I (Tình trạng sức khỏe tốt), ASA II (Có một bệnh nhưng không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân), ASA III (Có một bệnh có ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân (loét hành tá tràng, sỏi gan, sỏi thận, đái đường); đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh lý nội khoa nặng: suy tim, thiếu máu nặng, hẹp chủ, hẹp hai lá nặng, suy hô hấp, suy gan nặng.

Bệnh lý thần kinh: có rối loạn tâm thần không hợp tác, tăng áp lực nội sọ.

Người có phản ứng phụ nặng hoặc dị ứng opioid.

Trạng thái co giật. Đang dùng các thuốc ức chế monoaminoxidase (MAOIs).

Tăng huyết áp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** thử nghiệm lâm sàng.

- **Cỡ mẫu:** 116 người bệnh, chia làm 2 nhóm: nhóm ketamine (n = 58), nhóm chứng (n = 58).

- **Phương pháp chọn mẫu:**

Bệnh nhân sau khi được cung cấp thông tin đầy đủ về nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu, bốc thăm ngẫu nhiên thành hai nhóm:

+ Nhóm nghiên cứu (nhóm K): tiêm ketamine liều thấp trước thời điểm rạch da.

+ Nhóm chứng (nhóm C): sử dụng nước muối sinh lý.

- **Nội dung nghiên cứu:**

116 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên bằng phương pháp bốc thăm.

Bệnh nhân được gây tê tủy sống bằng Bupivacaine 0,5 % 15 mg kết hợp opiphrine 150 mcg. Sau khi tê tủy sống 2 phút. Nhóm ketamine: ketamine 1mg/kg và midazolam 1mg tiêm mạch chậm, nhóm chứng dùng natriclorid 0,9% 5ml tiêm mạch chậm.

Trong mổ: theo dõi tác dụng không mong muốn.

Sau mổ: Giảm đau cứu hộ và lượng thuốc giảm đau tiêu thụ sau mổ (khi VAS lúc nghỉ ≥ 4 sử dụng giảm đau cứu hộ xem xét phối hợp Paracetamol 1g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ, ketorolac 30 mg mỗi 12 giờ, nefopam 20 mg mỗi 12 giờ hoặc morphine tiêm tĩnh mạch chậm 0,5 mg mỗi 6 giờ theo đáp ứng của người bệnh theo quy định hiện hành của bệnh viện), thang điểm đau VAS lúc nghỉ tại các thời điểm, tác dụng không mong muốn.

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:** Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Phân bố tuổi, chiều cao, cân nặng, ASA

Biến số	Ketamine (n=58)	Chứng (n=58)	p
Tuổi (năm)	43,4 \pm 7,9	44,7 \pm 6,4	0,11
Chiều cao (cm)	153,8 \pm 5,6	155,1 \pm 5,4	0,2
Cân nặng (kg)	55,5 \pm 9	57 \pm 8,7	0,35
ASA I/II/III (n)	51/7/0	46/12/0	0,21

Nhận xét: Các đặc điểm của 2 nhóm tương đồng nhau

3.2. Hiệu quả giảm đau trong và sau mổ

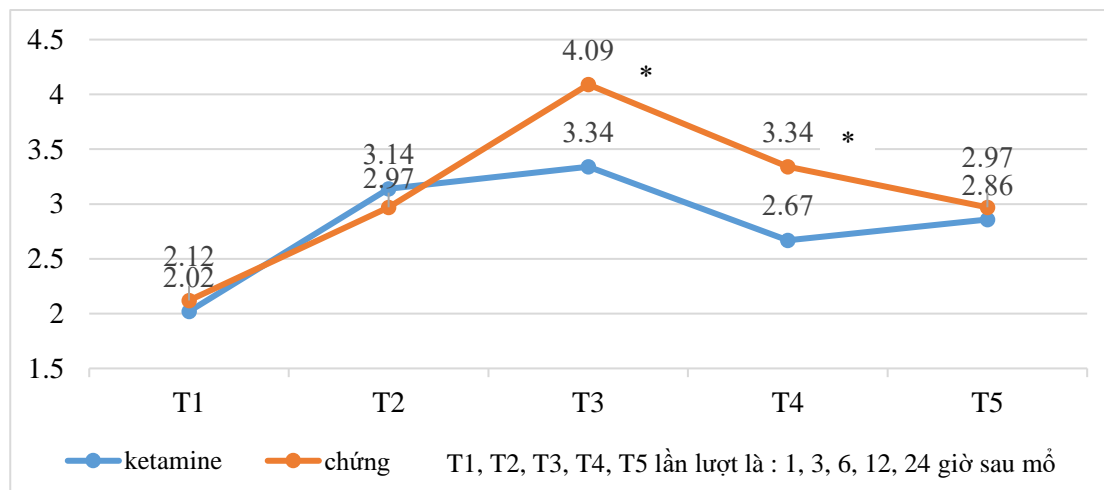
Bảng 2. Giảm đau cứu hộ và lượng thuốc giảm đau tiêu thụ sau mổ

Biến số	Ketamine (n=58)	Chứng (n=58)	p	CI
Cứu hộ	15 (25,9%)	29 (50%)	0,007	0,16-0,76
Paracetamol (mg)	155 \pm 365	448,3 \pm 501,7	0,001	
Ketorolac (mg)	3,6 \pm 9,8	8,3 \pm 13,5	0,036	
Nefopam (mg)	0,34 \pm 2,6	1,7 \pm 5,7	0,095	
Morphin (mg)	0,5 \pm 2,2	2 \pm 4	0,13	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thêm thuốc giảm đau cứu hộ sau mổ ở nhóm ketamine thấp hơn so với nhóm chứng (25,9% so với 50 %; $p < 0,05$; CI: 0,16-0,76). Tỷ lệ

bệnh nhân sử dụng thêm thuốc giảm đau cứu hộ ở nhóm ketamine chỉ bằng 0,52 lần so với nguy cơ bệnh nhân sử dụng thêm thuốc giảm đau cứu hộ ở nhóm chứng.

Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ sau mổ ở nhóm ketamine ít hơn so với nhóm chứng có sự khác biệt ở nhóm paracetamol và nhóm ketorolac ($p < 0,05$). Đối với nhóm morphin và nefopam khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1. So sánh VAS lúc nghỉ, * sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Chỉ số đau tại các thời điểm T3, T4 ở nhóm ketamine thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Biến số	Ketamine (n=58)	Chứng (n=58)	p	
Chóng mặt	10 (17,2)	10 (17,2)	1	
Nhìn đôi	1(1,7)	0(0)	0,32	
Ác mộng	2(3,4)	0(0)	0,15	
Áo giác	2 (3,4)	0(0)	0,15	
An thần	Độ 1	4(6,9)	1(1,7)	0,17
	Độ 2	54 (93,1)	57(98,3)	
	Độ 3	0(0)	0(0)	
Nôn/ buồn nôn	Độ 0	52(89,7)	56(96,6)	0,143
	Độ 1	6(10,3)	2(3,4)	
	Độ 2	0	0	

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Phân bố về tuổi bệnh nhân trong 2 nhóm tương đương nhau ($p = 0,11$). Tuổi là một yếu tố quan trọng. Vì theo y văn thì người trẻ sẽ tiêu thụ lượng thuốc giảm đau nhiều hơn người già, tuổi cũng là yếu tố nguy cơ trong đau mạn tính sau mổ [3].

Cân nặng trung bình của 2 nhóm tương đương nhau ($p = 0,2$). Cân nặng trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Đặng Hồng Phong (nhóm ketamine là $56,7 \pm 11,2$ kg, nhóm chứng là $58 \pm 10,2$ kg) và lớn hơn Phan Tôn Ngọc Vũ ($52,6 \pm 3,3$ kg), Nguyễn Hồng Thủy (nhóm ketamine là $50 \pm 6,7$ kg và nhóm chứng là $49 \pm 7,4$ kg) [4], [5], [6].

Chiều cao trung bình của 2 nhóm cũng tương đương nhau ($p = 0,35$). Thấp hơn nghiên cứu của Đặng Hồng Phong (nhóm ketamine là 161 ± 8 cm, nhóm chứng là $161,5 \pm 9,1$ cm), của Nguyễn Hồng Thủy (nhóm ketamine là $157,2 \pm 7,5$ cm và nhóm chứng là $157,4 \pm 7,5$ cm), do trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng chỉ có nữ [5], [7].

Phân loại trạng thái sức khoẻ ASA ở 2 nhóm tương đương nhau ($p = 0,21$). Tỷ lệ ASA I/ II trong nhóm ketamine và nhóm chứng lần lượt là 51/7 và 46/12. Tỷ lệ ASA I và ASA II cao, không có ASA III. Do nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ các bệnh nhân có huyết áp cao, bệnh nhân có xu ngày càng phổ biến ở độ tuổi trẻ hóa, những bệnh nhân này có cơ địa ít bệnh lý kèm theo.

Như vậy phân bố bệnh nhân về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, trạng thái sức khoẻ ASA giữa 2 nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$). Điều này nói lên sự phân bố của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn ngẫu nhiên loại bỏ các yếu tố gây nhiễu.

4.2. Hiệu quả chống tăng đau sau mổ

Tỷ lệ bệnh nhân dùng thêm thuốc giảm đau cứu hộ trong 24 giờ đầu sau mổ ở nhóm ketamine thấp hơn nhóm chứng (25,9% so với 50%; $p < 0,05$; KTC 95% là 0,16 - 0,76). Tỷ lệ bệnh nhân dùng thêm giảm đau cứu hộ trong 24 giờ đầu sau mổ ở nhóm ketamine chỉ bằng 0,52 so với nhóm chứng. Tức khi sử dụng ketamine liều thấp làm giảm tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thêm thuốc giảm đau cứu hộ là 48% so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu của Đặng Hồng Phong, nghiên cứu trên bệnh nhân phẫu thuật nội soi cắt đại tràng, kết quả cho thấy nhóm sử dụng ketamine 1m/kg lúc rạch da có nhu cầu sử dụng giảm đau cứu hộ thấp hơn so với nhóm chứng (28,6% so với 88,6%, $p < 0,001$; RR= 0,28) [7]. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt là do thiết kế nghiên cứu khác về loại phẫu thuật, về liều lượng và cách dùng ketamine cũng như về phác đồ giảm đau sau mổ.

Như vậy sử dụng ketamine liều thấp trong mổ làm giảm số lượng bệnh nhân cần giảm đau cứu hộ.

Sau phẫu thuật bụng bệnh nhân thường rất đau, đặc biệt là khi thuốc tê hết tác dụng. Thang điểm đau VAS lúc nghỉ ở nhóm ketamine thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm 6 giờ sau mổ (T3), 12 giờ sau mổ (T4). Điều này cho thấy rằng ketamine có tác dụng giảm đau hơn hẳn so với nhóm chứng, bệnh nhân không phải chịu đựng đau đớn nhiều trong 12 giờ đầu sau mổ. Ketamine là thuốc chống tăng đau có tác dụng giảm cảm giác đau sau mổ do ức chế thụ thể NMDA trên hệ thống thần kinh trung ương, làm giảm cảm nhận cảm giác đau, giảm khuếch đại các tín hiệu đau trên hệ thống thần kinh trung ương, dẫn tới làm giảm cường độ đau sau mổ [8]. Ở thời điểm 1 giờ sau mổ (T1), 3 giờ sau mổ (T2) và 24 giờ sau mổ (T5) khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Do trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân được gây tê tủy sống để mổ, nên thời gian thuốc tê còn tác dụng ít nhiều ảnh hưởng đến mức độ đau sau mổ. Ở 2 nhóm đều được sử dụng “giảm đau dự phòng” bằng opiphrine khoảng dưới 150 mcg ở 2 nhóm thấp hơn so với các tác giả khác và ở thời điểm 24 giờ đầu sau mổ thì các thuốc giảm đau đã tác dụng đầy đủ, cường độ đau cũng giảm, nồng độ ketamine trong huyết tương đã giảm nên không có sự khác biệt

ở 2 nhóm. Tác giả Đặng Hồng Phong, hiệu quả giảm đau tại các thời điểm 6 giờ đầu sau mổ có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt này do khác nhau về phương pháp vô cảm trong mổ, cách thức giảm đau dự phòng (gây mê nội khí quản/ tê tủy sống; gây tê ngoài màng cứng giảm đau sau mổ/ opiphrine khoang dưới nhện) [7].

4.3. Tác dụng không mong muốn

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 trường hợp có biểu hiện tâm thần (ác mộng, ảo giác) không có trường hợp nào an thần quá mức sau mổ. Tình trạng kích thích sau mổ (Ramsay scale = 1) ở nhóm ketamine có 4 bệnh nhân, ở nhóm chứng có 1 bệnh nhân, tuy nhiên các sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả Nguyễn Văn Minh, Puppo Moreno A, Hariharan S khi nghiên cứu về ketamine liều thấp tiêm trong mổ [1], [9], [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng ketamine liều thấp dùng trước khi rạch da có kèm với midazolam nên các tác dụng phụ cũng hạn chế rất nhiều.

Nhìn đôi, chóng mặt trong nhóm ketamine có 1 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 1,7%), trong nhóm chứng không có bệnh nhân nào. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhìn đôi là một tác dụng không mong muốn cần chú ý khi sử dụng ketamine. Elia trong một nghiên cứu phân tích can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên có sử dụng ketamine với mục đích giảm đau sau mổ trên 373 bệnh nhân thì tỉ lệ rối loạn thị giác (nhìn đôi và giật nhãn cầu) ở nhóm ketamine là 6,2% so với nhóm chứng 2,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu này [11].

Tỉ lệ buồn nôn và nôn ở 2 nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$). Trong nhóm ketamine có 6 bệnh nhân (10,3%), trong nhóm chứng có 2 bệnh nhân (3,4%) buồn nôn nhưng không nôn. Không có bệnh nhân nào nôn ở 2 nhóm nghiên cứu. Như vậy tỉ lệ buồn nôn và nôn của nhóm ketamine nhiều hơn nhóm chứng (10,3% so với 3,4%) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Theo nhiều tác giả, sử dụng ketamine liều thấp không làm tăng tỉ lệ cũng như mức độ nặng của buồn nôn và nôn sau mổ [1], [6], [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng morphine trong giảm đau cứu hộ, tỉ lệ nôn và buồn nôn cũng giảm.

V. KẾT LUẬN

Ketamine liều thấp kết hợp midazolam lúc rạch da có tác dụng chống tăng đau cấp sau mổ, tác dụng không mong muốn không đáng kể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hariharan, S., Moseley, H., Kumar, A., and Raju, S. The effect of preemptive analgesia in postoperative pain relief--a prospective double-blind randomized study. *Pain Med.* 2009. 10(1), 49-53, doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00547.x.
2. Nguyễn Thị Thanh, Thuốc thường dùng trong gây mê và hồi sức. *Nhà xuất bản Y học.* 2004. 211.
3. Macrae, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008. 101(1), pp. 77-86, doi: 10.1093/bja/aen099.
4. Đặng Hồng Phong và Trần Quốc Việt. Hiệu quả giảm đau cấp và mạn sau mổ của Ketamine liều thấp trong phẫu thuật nội soi cắt đại tràng. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh.* 2016. 20, tr. 176-181.
5. Nguyễn Hồng Thủy. Nghiên cứu tác dụng giảm đau dự phòng sau mổ bụng trên của ketamine liều thấp tiêm lúc khởi mê. *Đại học Y Dược Hà Nội.* 2005.
6. Argiriadou, H., Himmelseher, S., Papagiannopoulou, P., Georgiou, M., Kanakoudis, F., et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg.* 2004. 98(5), pp. 1413-8, doi: 10.1213/01.ane.0000111204.31815.2d.

7. Phan Tôn Ngọc Vũ. Nghiên cứu hiệu quả giảm đau của kết hợp gây tê ngoài màng cứng với gây mê toàn thể trong và sau phẫu thuật nội soi đại- trực tràng. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2012.
 8. Craven, R. Ketamine. *Anaesthesia*. 2007. 62 Suppl 1, pp. 48-53, doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05298.x.
 9. Nguyễn Văn Minh. Đánh giá hiệu quả giảm đau và tác dụng không mong muốn của Ketamine liều thấp có và không có liều dự phòng đau ở bệnh nhân mổ tim hở. Đại học Y Dược Hà Nội. 2008.
 10. Puppo Moreno, A. M., Abella Alvarez, A., Morales Conde, S., Pérez Flecha, M., and Garcia Urena, MA. The intensive care unit in the postoperative period of major abdominal surgery. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019. 43(9), pp. 569-577, doi: 10.1016/j.medin.2019.05.007.
 11. Elia, N. and Tramer, M. R. Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005. 113(1-2), pp. 61-70, doi: 10.1016/j.pain.2004.09.036.
 12. Himmelseher, S. and Durieux, M. E. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005. 102(1), pp. 211-20, doi: 10.1097/00000542-200501000-00030.
-