



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Evaluación del Efecto de la Cetamina Asociada con el Remifentanilo en el Dolor Postoperatorio

Plínio Cunha Leal ¹, Rioko Kimiko Sakata* ², Reinaldo Salomão ¹,
Eduardo Jun Sadatsune ¹, Adriana Machado Issy ¹

1. Universidade Federal de São Paulo, Brasil

2. TSA (Título Superior en Anestesiología); Universidade Federal de São Paulo, Brasil

Recibido de la Universidade Federal de São Paulo, Brasil. Con subvención de la Fapesp, Protocolo N° 2009/53335-4.

Artículo sometido el 19 de diciembre de 2011. Aprobado el 27 de febrero de 2012.

Descriptor:

ANALGESIA,
Postoperatorio;
ANALGÉSICOS,
Cetamina,
Opioides,
remifentanilo;
CIRUGÍA,
Abdominal.

Resumen

Justificativa y objetivos: La asociación de la cetamina con el Remifentanilo parece estar asociada con una analgesia de mejor calidad y duración. El objetivo de este estudio fue evaluar si la cetamina asociada al Remifentanilo genera una mejoría de la analgesia postoperatoria.

Método: Se hizo un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en 40 pacientes sometidos a la colecistectomía videolaparoscópica. La anestesia se realizó con de Remifentanilo, propofol, atracurio y 50% de oxígeno. Los pacientes del G1 recibieron Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) y cetamina (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹); los del G2, Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) y solución salina. Fue administrado 0,1 mg.kg⁻¹ de morfina al final de la operación y el dolor postoperatorio se trató con morfina por medio de analgesia controlada por el paciente (PCA). La intensidad del dolor postoperatorio fue mensurada por la escala numérica de 0 a 10, durante 24h. Se anotó el tiempo para la primera complementación analgésica, la cantidad de morfina utilizada durante 24 h y los efectos adversos.

Resultados: Ocurrió una reducción de la intensidad del dolor entre el momento de la desentubación y los otros momentos calculados en el G1 y en el G2. No fue observada ninguna diferencia significativa en la intensidad del dolor entre los grupos. No hubo diferencia entre G1 (22 ± 24,9 min.) y G2 (21,5 ± 28,1 min.) en el tiempo para la primera dosis de morfina y dosis complementaria de morfina consumida en el G1 (29 ± 18,4 mg) y en el G2 (25,1 ± 13,3 mg).

Conclusiones: La asociación de la cetamina (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) con el Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) para la colecistectomía no alteró la intensidad del dolor postoperatorio, el tiempo para la primera complementación o la dosis de morfina en 24h.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

*Correspondencia para: Rua Três de Maio 61 apto 51; Vila Clementino- São Paulo- São Paulo- Brasil. CEP: 04044-020

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Introducción

A pesar de que se haya avanzado mucho en la fisiopatología del dolor postoperatorio y en el surgimiento de nuevos fármacos y técnicas analgésicas, su control continúa siendo inadecuado^{1,2}. Cerca de la mitad de los pacientes sometidos a operaciones tienen dolor intenso durante el ingreso³.

El Remifentanilo es un opioide de acción muy corta⁴. Es usado para la analgesia cuando es importante la recuperación rápida del efecto⁵. Debido a la metabolización por esterazas plasmáticas y tisulares inespecíficas, su depuración no depende de la función hepática⁴. En los individuos con insuficiencia renal, no fue observado el aumento de la sensibilidad al Remifentanilo⁵. A pesar de esas ventajas, también tenemos el rápido término del efecto analgésico. Además de eso, algunos autores relataron que un factor implicado en la hiperalgesia es la corta duración de acción del opioide, como el remifentanilo⁷⁻¹⁰.

El principal mecanismo de la hiperalgesia inducida por opioides es la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)¹¹⁻¹⁴.

La cetamina es un antagonista de receptores NMDA, que actúa por medio del bloqueo no-competitivo, al conectarse con el local fenciclidínico intracanal, alterando el tiempo de abertura del canal. La afinidad de la S(+)cetamina por ese local de conexión es entre 3 a 4 veces mayor con relación al isómero R(-). La potencia analgésica de la S(+)cetamina es 2 veces mayor que la de la mezcla racémica¹⁵.

Fue observada una acción analgésica anticipada de la S(+)cetamina y una reducción del fenómeno de hiperalgesia inducida por el Remifentanilo con el uso de la infusión de bajas dosis por vía venosa^{7,16,17}. Cuando se administró tanto en el momento previo a la inducción anestésica, como durante todo el período transoperatorio, la cetamina es capaz de promover una acentuada reducción en el consumo de agentes anestésicos durante el procedimiento anestésico quirúrgico, ejerciendo un efecto "ahorrador de opioide", además de promover una adecuada analgesia del postoperatorio¹⁸.

Así, la asociación de cetamina con Remifentanilo parece estar relacionada con la analgesia de mejor calidad y duración. El objetivo de este estudio fue evaluar si la cetamina asociada con el Remifentanilo genera una mejoría de la analgesia en el postoperatorio.

Método

Después de la aprobación por parte del Comité de Ética y de la firma del Término de Consentimiento Informado, se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en 40 pacientes con más de 18 años, de ambos sexos, estado físico ASA I o II, sometidos a la colecistectomía videolaparoscópica. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de igual tamaño. El sorteo para la ubicación en los grupos se hizo por medio de un número colocado en un sobre. La mañana de la operación y antes del inicio de la anestesia, una enfermera o un anestesista que no estaba involucrado en la evolución del paciente, abrió el sobre referente a ese paciente y preparó las jeringuillas con el Remifentanilo y la cetamina o con el Remifentanilo y la solución salina. Ninguno de los otros investigadores involucrados en el trabajo o en la recolección de los datos se enteró del grupo a que el paciente pertenecía. En caso de una emergencia, el anestesista que

estaba atendiendo al paciente podría ver el grupo a que él pertenece rompiendo el protocolo. Se excluyeron los pacientes con dolor crónico, isquemia miocárdica, enfermedad psiquiátrica, drogadictos, y los que recibieron opioide en la semana anterior.

Fue hecha una monitorización con el cardioscopio, capnógrafo, oxímetro de pulso, aparato de presión arterial no invasiva y con el termómetro. Fueron administrados 3 mg de midazolam 30 min., 1 mcg.kg⁻¹ de Remifentanilo, 2-4 mg.kg⁻¹ de propofol, y 0,5 mg.kg⁻¹ de atracurio. Los pacientes del G1 recibieron Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) y cetamina (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹), y los del G2 Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) y una solución salina al 0,9%. El Remifentanilo fue aumentado o reducido conforme a la necesidad con base en los datos hemodinámicos (hipotensión, definida como presión arterial sistólica menor que 80 mm Hg o presión arterial promedio menor que 60 mm Hg). La infusión de las soluciones se hizo hasta el cierre de la piel. Las dosis de atracurio fueron tituladas para mantener la relajación muscular. El mantenimiento de la anestesia se hizo con sevoflurano y 50% de oxígeno sin óxido nitroso. Antes de la desentubación fue administrada la atropina (0,02 mg.kg⁻¹), neostigmina (0,04 mg.kg⁻¹), metoclopramida (20 mg), y la ondansetrona (4 mg). Fue administrado 0,1 mg.kg⁻¹ de morfina al final de la operación.

El dolor postoperatorio se trató con morfina con la técnica de analgesia controlada por el paciente (PCA) por vía venosa con bolos de 2 mg en 3 mL, intervalo de seguridad de 10 minutos (bloqueo de administración), límite de dosis en 4h de 20 mg y sin perfusión.

Se anotó la dosis total de Remifentanilo usada durante la operación. Para evaluar la intensidad del dolor postoperatorio se usó la escala numérica de 0 a 10 (en que 0 significa ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso posible de imaginar. Las puntuaciones entre 1 y 4 significan dolor leve; 5 y 6, dolor moderado y 7 a 10 dolor intenso). La evaluación fue hecha a cada 30 minutos durante 4h y 6, 12, 18 y 24h después del despertar. Fueron anotados: el tiempo para la necesidad de la primera complementación analgésica del postoperatorio, la cantidad de analgésico utilizada durante 24h y los efectos adversos.

El programa estadístico utilizado para el cálculo del número de pacientes y para el análisis de los resultados fue el InStat Graph®. Una diferencia de 3 cm en la intensidad del dolor fue considerada como clínicamente significativa. Basándonos en la evaluación preliminar, se estimó la desviación estándar (DE) de la puntuación de intensidad de dolor dentro del grupo de 2,2⁷. Para el poder de un 80% y el intervalo de confianza del 95%, el tamaño de la muestra calculado para cada grupo fue de 15 pacientes. Los datos fueron expresados como promedio ± desviación estándar. Los test usados fueron: Mann Whitney para la dosis de Remifentanilo, duración de la anestesia y de la operación, tiempo para la necesidad de complementación, dosis total de morfina utilizada, intensidad del dolor entre grupos, *t* de Student para peso, edad, estatura e índice de masa corporal, ANOVA para la intensidad del dolor en la evolución y exacto de Fisher para el sexo, ASA y efectos adversos. Se usaron mensuraciones de tendencia central, promedios y dispersión (desviación estándar). El nivel de significancia estadística se fijó en 5%.

Tabla 1 Datos demográficos de los pacientes.

	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	p
Edad (años)	46,0 ± 12,5	45,5 ± 16,1	0,9221*
Peso (Kg)	76,2 ± 15,3	75,5 ± 15,3	0,8943*
Estatura (cm)	165,7 ± 9,8	163,3 ± 11,6	0,3247*
IMC (Kg.m ⁻²)	26,9 ± 4,9	28,1 ± 6,2	0,5241*
Sexo (M / F)	4 / 16	3 / 17	1,0000#
ASA (I / II)	8 / 12	11 / 9	0,5272#

G1: Cetamina + Remifentanilo; G2: Remifentanilo; IMC: índice de masa corporal; #: test de Fisher; *: test t de Student.

Tabla 2 Intensidad del dolor después del despertar.

Momentos (h)	G1 (n= 20)	G2 (n= 20)	p ¹
1/2	6,1 ± 3,2	6,0 ± 2,3	0,6449
1	4,6 ± 2,8	4,4 ± 2,2	0,8602
1 ½	3,3 ± 2,3	2,7 ± 2,1	0,4004
2	2,0 ± 2,2	1,4 ± 1,5	0,4878
2 ½	1,3 ± 1,7	1,2 ± 1,7	0,7535
3	1,1 ± 1,5	1,1 ± 1,6	0,8161
3 ½	1,1 ± 1,7	1,1 ± 1,4	0,7015
4	1,2 ± 1,9	1,0 ± 1,3	0,8261
6	0,9 ± 1,2	0,5 ± 0,9	0,2224
12	1,7 ± 1,9	1,1 ± 1,2	0,3682
18	1,8 ± 1,9	1,1 ± 1,3	0,3829
24	1,5 ± 1,3	0,5 ± 0,7	0,0510
p ²	0,0001	0,0001	

G1: Cetamina + Remifentanilo; G2: Remifentanilo; ¹: test de Mann-Whitney; ²: test ANOVA.

Resultados

Los datos demográficos de los pacientes fueron similares y están en la Tabla 1. La duración de la operación fue de 131,2 ± 39,5 min en el G1 y de 128 ± 57,5 min en el G2, no existiendo diferencias estadísticas significativas entre los grupos (p = 0,2790, test de Mann-Whitney). La duración de la anestesia fue 173,2 ± 39,9 min para el G1 y 175,1 ± 63,8 min para el G2, no existiendo diferencias estadísticas significativas entre los grupos (p = 0,250, test de Mann-Whitney). La dosis de Remifentanilo utilizada fue 0,35 ± 0,10 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ en el G1 y 0,38 ± 0,10 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ en el G2, sin haber diferencias estadísticas significativas entre los grupos (p = 0,310, test de Mann-Whitney).

Sí que se dio una reducción significativa de la intensidad del dolor por la escala verbal numérica entre el momento posterior al despertar y los otros tiempos calculados en el G1. No fue observada ninguna diferencia estadística significativa en la intensidad del dolor entre los grupos en cada momento calculado (Tabla 2).

No hubo diferencia entre G1 (22 ± 24,9 min) y G2 (21,5 ± 28,1 min) en el tiempo para que se requiriese la primera dosis de morfina para la analgesia del postoperatorio

(p = 0,516); (Test de Mann-Whitney). No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la dosis complementaria de morfina consumida en el G1 (29 ± 18,4 mg) y en el G2 (25,1 ± 13,3 mg) (p = 0,598; (test de Mann-Whitney).

Los efectos adversos fueron: agitación (G1: 3 y G2: 1; p = 0,605), alucinación (G1: 3; p = 0,231), vértigo (G1: 6 y G2: 12; p = 0,111), incomodidad (G1: 10 y G2: 5; p = 0,191), diplopía (G1: 1; p = 1,00), nistagmo (G1: 2; p = 0,487), pérdida de la realidad (G1: 1; p = 1,00), alteración de la audición (G1: 1; p = 1,00), reducción de la agudeza visual (G1: 1; p = 1,00), malestar (G1: 11 y G2: 7; p = 0,341), náusea (G1: 18 y G2: 15; p = 0,407), vómito (G1: 12 y G2: 4; p = 0,022) y prurito (G1: 2, G2: 1; p = 1,00).

Discusión

La colecistectomía se eligió por ser un procedimiento que provoca un estímulo nociceptivo suficiente para causar la liberación de sustancias algogénicas, y así puede ser evaluado el efecto analgésico de los medicamentos. El estudio fue realizado solamente en pacientes sometidos al procedimiento por videolaparoscopia para que la intensidad del estímulo fuese similar. La edad de los pacientes osciló entre la cuarta

y la quinta décadas de vida, y el sexo más afectado fue el femenino, como en la mayoría de los estudios en pacientes sometidos a la colecistectomía^{19,20}. La frecuencia de cálculo en la vesícula aumenta con la edad de forma más significativa después de los 40 años²¹. En el sexo femenino existe una mayor propensión a la formación de cálculo debido a los factores hormonales^{21,22}. Los pacientes de este estudio tenían sobrepeso, que es el factor de riesgo para el cálculo en la vesícula biliar^{21,23}.

La dosis de Remifentanilo utilizada se fundamentó en el peso ideal de los pacientes, como está preconizado por la literatura²⁴. Eso se debe al hecho de que el volumen de distribución del Remifentanilo es un volumen pequeño, que se limita básicamente al compartimiento central. Los autores de un estudio recomiendan el uso del Remifentanilo en bolo de 1 mcg.kg⁻¹, seguido de infusión de 0,5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ titulada según el estímulo quirúrgico²⁵.

Los factores que parecen estar más asociados con el mayor dolor postoperatorio después del uso del Remifentanilo son: edad < 16 años, duración de la operación > 2 horas y gran dosis de Remifentanilo utilizada^{26,27}. En este estudio, la duración de la operación fue mayor de 2 horas en los dos grupos y la dosis de Remifentanilo utilizada fue elevada y similar entre los grupos (> 0,3 mcg.kg⁻¹.min⁻¹), hecho ese que puede ser asociado con el dolor postoperatorio más intenso.

Se asoció la cetamina con el Remifentanilo por el efecto analgésico observado en un estudio de la literatura¹⁸. Diversos estudios fueron realizados en otros procedimientos quirúrgicos, utilizando la cetamina asociada con el Remifentanilo^{7,28-30}. Debido al efecto en receptores NMDA, la cetamina puede reducir la sensibilización central y la intensidad del dolor postoperatorio. La asociación de la cetamina con el Remifentanilo puede promover una analgesia más duradera, porque la gran desventaja de ese opioide es la ausencia de efecto analgésico después de la suspensión de la infusión. En un estudio la administración de cetamina tanto antes de la inducción anestésica, como durante el período operatorio, generó una acentuada reducción en la necesidad de opioide, además de una adecuada analgesia en el postoperatorio¹⁸.

En algunos estudios que no evaluaron la asociación con el Remifentanilo, la cetamina por vía venosa intraoperatoria, generó una reducción de la intensidad del dolor y del consumo de opioide postoperatorio³¹⁻³⁴. A partir de tales evidencias, se desarrollaron protocolos para la evaluación de la asociación de cetamina con el Remifentanilo.

En este estudio fueron usados 5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹, sin dosis inicial en bolo. Esa dosis, considerada baja, se usó también en otro estudio¹⁰. La dosis es considerada baja si < 1 mg.kg⁻¹ por vía venosa en bolo o infusión ≤ 20 mcg.kg⁻¹.min⁻¹³⁴. Las dosis utilizadas en la inducción fueron: 0,15 mg.kg⁻¹³⁰, 0,3 mg.kg⁻¹, y 0,5 mg.kg⁻¹^{7,29}. Para la infusión los autores usaron 0,3 mcg.kg⁻¹.min⁻¹¹⁷, 2 mcg.kg⁻¹.min⁻¹³⁰, 4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹²⁹, y 5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹⁷. Además, en un estudio se mantuvo la infusión de 2 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ en las primeras 48 h de los postoperatorios⁷. Las diferencias en las dosis de infusión, y el uso de bolo en la inducción y en el mantenimiento postoperatorio, pueden modificar los resultados de los estudios.

Existe la necesidad de la utilización de otros analgésicos antes de interrumpir la infusión del Remifentanilo a causa del rápido término de acción. Para garantizar el despertar

sin dolor en operaciones abdominales es necesaria la administración conjunta de un opioide de acción más prolongada como la morfina (hasta 0,15 mg.kg⁻¹) antes del término de la operación^{35,36}. En un estudio, la morfina utilizada para la colecistectomía, fue más eficaz cuando se hizo la inducción, junto con el inicio de la infusión de Remifentanilo a causa de su prolongado tiempo de latencia sin embargo, la duración de la operación fue de cerca de 1h³⁷. No obstante, la duración de la operación de este estudio fue relativamente larga por haber sido realizada en un centro de enseñanza, lo que conllevó al término del efecto de la morfina al final de la operación. Además, tendríamos un analgésico más antes de la incisión quirúrgica, dificultando el análisis del efecto de la cetamina.

Para evaluar el efecto de la cetamina se midió la intensidad del dolor, la primera complementación y la cantidad de morfina usada. En este estudio no hubo diferencia en los parámetros calculados, pero ambos grupos obtuvieron una analgesia eficaz que puede ser explicada por la morfina utilizada por medio del PCA. Sin embargo tampoco hubo diferencia en la cantidad total de morfina utilizada en 24h, mostrando una vez más la ausencia de efecto de la cetamina.

Los efectos adversos causados por el Remifentanilo son mayores en la medida en que la dosis aumenta. En un estudio multicéntrico, durante el período de la inducción o el mantenimiento con Remifentanilo, ocurrieron efectos adversos en cerca de un 2% de los pacientes. Los más frecuentes fueron la hipotensión e hipertensión arterial y bradicardia³⁸. Esos efectos no fueron observados en este estudio. En este estudio, los efectos adversos más prevalentes en ambos grupos fueron la náusea y el vómito, a pesar del uso de la metoclopramida y la ondansetrona administrados antes de la desentubación de los pacientes. Varios factores pueden haber contribuido para eso, tales como el uso de anestésico inhalatorio, el procedimiento por vía laparoscópica, el sobrepeso de los pacientes, que el sexo femenino haya sido más prevalente y la analgesia del postoperatorio con el uso de PCA con morfina³⁹⁻⁴¹. Otros efectos como la alucinación, la diplopía, el nistagmo y la pérdida de la realidad, están relacionados con la cetamina. Además de la ausencia de efecto analgésico, hubo un aumento de los efectos adversos relacionados con la cetamina en el G1.

Como colofón, podemos concluir que la asociación de cetamina (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) con el Remifentanilo (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) para la colecistectomía videolaparoscópica, no alteró la intensidad del dolor postoperatorio, el tiempo para la primera complementación o la dosis de morfina en 24h.

Las diferencias en los resultados pueden relacionar la intensidad del estímulo quirúrgico, la cantidad de Remifentanilo utilizada durante la operación, como también la dosis de cetamina utilizada, además del método del estudio, que pueden modificar la respuesta de la asociación de cetamina con el Remifentanilo.

Referências

1. Coluzzi F, Savoia G, Paoletti F et al. - Postoperative pain survey in Italy (POPSI): a snapshot of current national practices. *Min Anesthesiol*, 2009;75(11):622-631.
2. Vickers A, Bali S, Baxter A et al. - Consensus statement on the anticipation and prevention of acute postoperative pain: multidisciplinary RADAR approach. *Curr Med Res Opin*, 2009;25(10):2557-2569.

3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS et al. - Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 2003;97(2):534-540.
4. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS et al. - In vitro remifentanyl metabolism: the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesth Analg*, 2002;95(5):1305-1307.
5. Battershill AJ, Keating GM - Spotlight on remifentanyl: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *CNS Drugs*, 2006;20(6):519-522.
6. Beers R, Camporesi E - Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs*, 2004;18(15):1085-1104.
7. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. - Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
8. Koppert W, Schmelz M - The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:65-83.
9. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C et al. - Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2006;102:1662-1667.
10. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J - Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 2003;99(1):152-159.
11. Angst MS, Clark JD - Opioid-induced hyperalgesia: a quantitative systematic review. *Anesthesiol*, 2006;104(3):570-587.
12. Dupen A, Sben D, Ersek M - Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manage Nurs*, 2007;8(3):113-121.
13. Mao J - Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*, 2002;100:213-217.
14. Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS et al. - Hiperalgesia induzida por opioides. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60:6:639-747.
15. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R et al. - Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*, 2002;94(4):981-986.
16. Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. - The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*, 2000;90(1):161-167.
17. Hong BH, Lee WY, Kim YH, Yoon SH, Lee WH - Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol*, 2011;61(3):238-243.
18. Himmelseher S, Durieux ME - Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, 2005;102(1):211-220.
19. Estivalet FF, Bagatini A, Gomes CR - Remifentanyl associado ao propofol ou sevoflurano para colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52(4):385-393.
20. Imbelloni LE, Fornasani M, Fialho JC et al. - Anestesia geral versus raquianestesia para colecistectomia videolaparoscópica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 60(3):217-227.
21. Shaffer EA - Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006;20(6):981-996.
22. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. - Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*, 2005;293(3):330-339.
23. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willet WC et al. - Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in us men. *Am J Clin Nutr*, 2004;80(1):38-44.
24. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al. - Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*, 1998;89(3):562-573.
25. Camu F, Royston D - Inpatient experience with remifentanyl. *Anesth Analg*, 1999;89(45):15-21.
26. Ma JF, Huang ZL, Li J et al. - Cohort study of remifentanyl-induced hyperalgesia in postoperative patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011;91(14):977-979.
27. Jo HR, Chae YK, Kim YH et al. - Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean J Anesthesiol*, 2011;60(3):198-204.
28. Guignard B, Coste C, Costes H et al. - Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small dose ketamine reduce perioperative opioid analgesia requirements. *Anesth Analg*, 2002;95(1):103-108.
29. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B et al. - Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2008;107(4):1170-1175.
30. Ganne O, Abisseror M, Menault P et al. - Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanyl-based anesthesia for ear, nose and throat surgery. *Eur J Anesthesiol*, 2005;22:426-430.
31. De Kock MF, Lavand'homme PM - The clinical role of NMDA receptor antagonist for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21(1):85-98.
32. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA - Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 2004;99(2):482-495.
33. Aveline C, Gautier JF, Vautier P et al. - Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: a comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain*, 2009;13(6):613-619.
34. Parikh B, Maliwad J, Shah VR - Preventive analgesia: effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011;27(4):485-488.
35. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G et al. - Postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2000;55(4):315-322.
36. Kochs E, Cote D, Deruyck L et al. - Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2000;84(2):169-173.
37. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V et al. - Effect of timing of morphine administration during remifentanyl-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2002;88(6):814-818.
38. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS et al. - A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth*, 2002;14(7):494-499.
39. Fujii Y - Management of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 2011;25(3):691-695.
40. Rüsçh D, Eberhart LH, Wallenborn J et al. - Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2010;107(42):733-741.
41. Rüsçh D, Becke K, Eberhart LH et al. - Postoperative nausea and vomiting (PONV) - Recommendations for risk assessment, prophylaxis and therapy - Results of an expert panel meeting. *Anesthesiol* 2011;46(3):158-170.