

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA TESIS DE  
TITULACIÓN

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Facultad de Medicina y Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**Servicio de Anestesiología**

TEMA: COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA PARA  
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON LIDOCAÍNA, KETAMINA Y  
SULFATO DE MAGNESIO VS BUPRENORFINA.

Director de tesis e Investigador Principal: Dra. Med. Ana María Espinosa Galindo.

Subdirector de tesis y Co-investigador: Dr. Med. Dionicio Palacios Ríos.

Tesista y Co-investigador: Dr. Gerardo Hernández Ibarra.

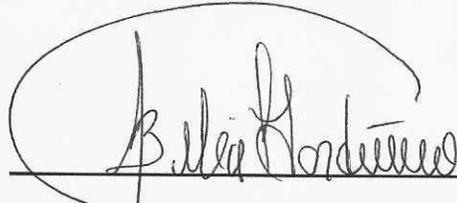
Co-investigador: MIP Airam Regalado Ceballos.



---

**Dra. Med. Ana María Espinosa Galindo.**

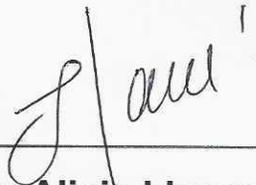
Director de tesis.



---

**Dra. Med. Belia Inés Garduño Chávez.**

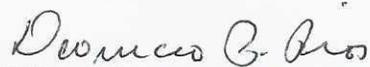
Jefe de Enseñanza del Servicio de Anestesiología



---

**Dra. Hilda Alicia Llanes Garza.**

Coordinador de Investigación del Servicio de Anestesiología



---

**Dr. Med. Dionicio Palacios Ríos.**

Jefe del Servicio de Anestesiología



---

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez.**

Subdirector de estudios de posgrado.

DEDICATORIA:

*A mis padres que siempre han sido mi mayor soporte.*

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	2
<b>III.</b>	5
<b>IV.</b>	16
<b>V.</b>	17
<b>VI.</b>	18
<b>VII.</b>	19
Diseño Metodológico	19
Duración estimada del estudio	19
Lugar	19
Modo de aleatorización y cálculo de tamaño de muestra	20
Criterios de selección	20
Descripción del diseño:	22
Consideraciones éticas	25
<b>VIII.</b>	27
<b>IX.</b>	28
<b>X.</b>	32
<b>XI.</b>	34
<b>XVI. REFERENCIAS</b>	<b>36</b>
<b>XVII</b>	38

**RESUMEN**  
COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA PARA  
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON LIDOCAÍNA, KETAMINA Y SULFATO  
DE MAGNESIO VS BUPRENORFINA.

**Adscripción:** Servicio de Anestesiología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L.), Av. Francisco I. Madero S/N Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

**Objetivo.** Se evaluó la analgesia postoperatoria para colecistectomía laparoscópica dada por el uso de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio en comparación con el uso de buprenorfina.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio experimental, analítico, prospectivo y longitudinal, en el que se incluyeron pacientes para colecistectomía laparoscópica. De manera aleatoria fueron asignados a un grupo al que se le administró un esquema analgésico con lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio y al otro con buprenorfina. Posteriormente, se evaluó el dolor y sedación postoperatoria en las primeras 24 horas.

**Resultados.** Se incluyeron 44 pacientes con una edad promedio  $41.12 \pm 18.21$ . No se encontró diferencia significativa en el dolor postoperatorio a las 24 horas entre ambos grupos ( $p=0.357$ ).

**Conclusión.** La buprenorfina no presentó una mejoría analgésica postoperatoria vs la lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio en pacientes paraa colecistectomía laparoscópica.

## II. INTRODUCCIÓN.

La colecistectomía laparoscópica es el método estándar en la actualidad para el abordaje de los padecimientos de la vesícula biliar. Por otra parte, es la cirugía de mínima invasión que se realiza con más frecuencia en todo el mundo. La tasa de mortalidad varía del 0 a 0.1% y las tasas de lesiones en el conducto biliar oscilan entre 0.2 al 0.6%.<sup>(1)</sup>

Uno de los aspectos de interés es la recuperación postoperatoria, debido a que el procedimiento quirúrgico es realizado a través de pequeñas incisiones en la piel por donde se obtiene acceso a la cavidad abdominal y se administra dióxido de carbono para la producción de neumoperitoneo que permita un mejor campo visual, el anestesiólogo debe evitar que no haya molestia causada por la irritación ocasionada por dicho gas y de todo el procedimiento propiamente dicho. El dolor es un síntoma multifactorial que comprende percepción, discriminación, emoción, motivación y componentes cognitivos que contribuyen a un proceso extremadamente complejo.<sup>(2)</sup>

De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor es definido como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”.<sup>(3)</sup>

La práctica diaria de la analgesia y anestesia para colecistectomías laparoscópicas se ha basado en brindar la mejor y más confortable recuperación, por ende, entre las

diferentes opciones de medicamentos y prácticas de las que se beneficia la anestesiología, una ha sido el tratamiento endovenoso con la utilización de diferentes tipos de medicamentos como los opioides que, desde su descubrimiento, han sido un eslabón muy importante para el tratamiento del dolor. La analgesia basada en la utilización de medicamentos como buprenorfina, tramadol, morfina, fentanilo, etc., a pesar de tener buen resultado en el tratamiento del dolor postoperatorio, no se ha visto exenta de preocupación debido a que se asocia con muchos efectos adversos como lo son la alteración de la inmunidad celular, náusea, vómito, hiperalgesia, constipación, retención urinaria, sedación, somnolencia, deterioro cognitivo, supresión de la tos, alucinaciones, prurito, depresión respiratoria, ansiedad, boca seca, broncoconstricción.<sup>(2-6)</sup>

Esto ha causado mucho interés y preocupación a la hora de planificar una analgesia para los pacientes y así evitar complicaciones que nos lleven a involucrar los resultados y salud. Uno de los puntos de interés involucrado es el dolor crónico que puede existir a raíz del uso de opioides e incluso desarrollar un síndrome de hiperalgesia. Los síndromes de hiperalgesia inducida por opioides (HIO) y dolor crónico son más frecuentes cuando se utilizan altas dosis de los mismos en el perioperatorio, de igual manera, los trastornos del sueño se relacionan con más frecuencia a la utilización de los mismos.<sup>(4, 6)</sup>

Recientes estudios han demostrado la relación existente entre la HIO y el desarrollo de dolor crónico mediante complejos mecanismos centrales y/o periféricos que alteran la sensibilización de la señal dolorosa. Los opioides identificados como potenciales causantes de HIO son: remifentanilo, fentanilo y morfina. El factor más asociado a este

fenómeno estaría relacionado con la dosis utilizada y específicamente con la concentración del opioide en el receptor.<sup>(5)</sup> Hoy en día existen medicamentos que son capaces de estabilizar el sistema nervioso simpático por diversos mecanismos, por ejemplo, la lidocaína, el magnesio y la ketamina.<sup>(4)</sup>

Los pacientes que requieran estar completamente despiertos en el postoperatorio, libres de dolor y movilización temprana son los que más se ven beneficiados con la analgesia libre de opioides por mencionar algunos ejemplos: obesidad, apnea obstructiva del sueño, adicción a opioides, síndrome de hiperalgesia o dolor crónico.<sup>(4, 6)</sup>

Las posibles contraindicaciones de la analgesia libre de opioides son: bloqueo nodal, trastorno del sistema autónomo, estenosis o isquemia coronaria aguda, shock hipovolémico inestable o politraumatismos así como alteraciones en el estado ácido-base, hipoalbuminemia, pacientes nefrópatas; ya que la vasodilatación periférica puede limitar la perfusión de órganos centrales esenciales, a diferencia de los opioides que inducen vasoconstricción periférica, a la vez que mantienen la perfusión cardiaca y cerebral.<sup>(3-6)</sup> El adecuado control del dolor reduce la morbilidad, mejora los resultados quirúrgicos y disminuye los costos hospitalarios. Se estima que más del 50% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente experimentan dolor de moderado a severo.<sup>(5)</sup>

### III. ANTECEDENTES

El dolor postoperatorio es la causa más frecuente de dolor agudo. En Estados Unidos se realizan más de 20 millones de cirugías por año y el tratamiento del dolor a pesar de los esfuerzos para controlarlo, es poco satisfactorio. El 77% de los adultos tienen dolor después de la cirugía y de estos el 80% es de moderada a severa intensidad, la meta en el tratamiento del dolor postoperatorio es proveer analgesia efectiva, continua y libre de efectos adversos.<sup>(6, 7)</sup> La analgesia o la ausencia de dolor es importante posoperatoriamente cuando los pacientes se hallan despiertos, así como el tratamiento de la depresión ventilatoria inducida por los opioides, la cual es bien conocida por los anestesiólogos, tratándose en la unidad de cuidados postanestésicos. Un efecto adverso muy importante es la debilidad del músculo faríngeo, el cual contribuye a los patrones respiratorios obstructivos en el paciente, por tal motivo debe lograrse el incremento de la recuperación postoperatoria mediante la reducción del uso de opioides. Actualmente se sabe que un paciente con abuso de sustancias que tiene dolor agudo moderado a severo, benigno u oncológico, puede ser tratado con opioides, con una dosificación correcta. Además, hoy en día se cuenta con medicamentos adyuvantes que pueden estabilizar el sistema nervioso simpático, como los anestésicos locales, ketamina, el magnesio y los AINE como el diclofenaco y otros analgésicos como el paracetamol.<sup>(4-6, 8-10)</sup>

## **LIDOCAÍNA:**

Es un anestésico local tipo amida que actúa bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV) en tejidos neuronales, interrumpiendo la transmisión nerviosa. Los CSDV están compuestos por una subunidad  $\alpha$  y una o más subunidades  $\beta$ . Atraviesa la membrana neuronal y es convertida en su forma no ionizada por el efecto del pH, uniéndose a la porción S6 del dominio 4 de la subunidad  $\alpha$  dentro del sodio. Al administrarse de manera intravenosa, aumentan los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo, provocando una inhibición de receptores de glicina y aumentando la liberación de opioides endógenos, brindando analgesia. En la médula espinal disminuyen los potenciales postsinápticos actuando sobre los receptores de N-metil-D-aspartato y neurocininas, modificando la respuesta al dolor.<sup>(5, 7-9)</sup>

El bloqueo N-metil-D-aspartato inhibe la proteína cinasa C, disminuyendo la hiperalgesia y la tolerancia a opioides posoperatoria así también la lidocaína bloquea la liberación de interleucina (IL) 1, IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), e IL-8 en polimorfonucleares, también disminuye los niveles de IL-6 y de la enzima fosfolipasa A2, ambas implicadas en la desintegración de la barrera hematoencefálica, inflamación y daño cerebral. Inhibe la producción de tromboxano B2 inhibiendo la agregación plaquetaria, lo cual reduce la posibilidad de trombosis venosa.<sup>(5)</sup>

Se une 70% a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida  $\alpha$ 1; tiene un metabolito activo: monoetilglicinexilidida, además de ser metabolizada vía hepática. Los efectos sobre los canales de sodio ocurren a 50-100 $\mu$ M, a concentraciones menores se les ha atribuido distintos efectos, tales como: neuroprotección, antitrombóticos, en la agregación plaquetaria, antiarrítmicos, en la cicatrización de

heridas, remisión de tinnitus, en la hiperreactividad bronquial como antinociceptivo, bloqueador muscarínico y de dopamina. La dosis segura es menor a 5 mg/kg, ya que dosis mayores son consideradas tóxicas, administrada en 30 minutos para alcanzar concentraciones plasmáticas de 5µg/mL.<sup>(6-9)</sup> La perfusión de lidocaína intravenosa tiene propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias que modulan la respuesta inflamatoria producida por el estrés quirúrgico. Mediante acciones antihiperalgésicas reduce la alodinia, dolor que aparece después de un estímulo que no debería causar dolor, actuando sobre neuronas de la médula espinal y mejora la función intestinal en el postoperatorio.<sup>(5-9)</sup>

#### **KETAMINA:**

La ketamina es un derivado de la fenciclidina, puede ser usada a dosis baja para analgesia o sedación en bolo o en infusión continua.<sup>(10-12)</sup> Su mecanismo primario de acción es por antagonismo no competitivo de los receptores transmembrana NMDA en el cerebro y en los cordones espinales, dicho antagonismo causa amnesia psicosensores y efectos analgésicos.<sup>(11-15)</sup>

Produce anestesia con estabilidad hemodinámica por estimulación simpática central, los receptores NMDA están relacionados en la transmisión y modulación del dolor.<sup>(11-14)</sup>

Al utilizarla, una de las principales ventajas es que preserva los reflejos protectores faríngeos y laríngeos sin causar depresión respiratoria; estimula neuronas noradrenérgicas liberando norepinefrina, dopamina y serotonina al torrente sanguíneo.<sup>(12)</sup>

Media la inhibición del TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 y su actividad como citocinas pro inflamatorias en células inmunes periféricas, de la glía y microglía.<sup>(10)</sup> Una dosis baja de ketamina se define como una dosis menor a 1 mg/kg intravenoso.<sup>(11, 14)</sup> Múltiples investigaciones han demostrado que una sola dosis de ketamina en la inducción de 0.5mg/kg atenúa la disfunción cognitiva postoperatoria en pacientes de cirugía cardiaca; reduce la incidencia de delirio postoperatorio de un 31% a un 3 %.<sup>(11, 14)</sup> Se puede utilizar para la inducción de la anestesia, en bolos o en infusiones continuas transoperatorias.<sup>(6, 13-16)</sup>

### **SULFATO DE MAGNESIO:**

Desde que se inició su estudio en 1996, el sulfato de magnesio ha atraído la atención en el campo de la anestesiología y medicina del dolor, las concentraciones normales en plasma son 0.7-1.1 mmol/L (1.4-2.2 mEq/L), la signos de toxicidad tales como pérdida de reflejos tendinosos y mareos se pueden ver con concentraciones de 4-5 mmol/L, el paro respiratorio puede verse a concentraciones mayores de 6 mmol/L y un paro cardíaco a concentraciones arriba de 8 mmol/L. Se encuentran disponibles el sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) y cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>), pero este último se usa más en laboratorios de investigación.<sup>(17)</sup>

Es el cuarto catión más abundante en el cuerpo y el segundo catión más abundante en el líquido intracelular. Es esencial para la función celular, así como para mantener el tono del músculo liso, la regulación del transporte de calcio y el antagonismo de los canales de calcio.<sup>(16, 17)</sup> Ha sido usado para tratar arritmias como en la preeclampsia,

torsades de pointes, en asma y en el manejo anestésico de pacientes intervenidos en cirugía de feocromocitoma.<sup>(17)</sup>

Tiene una participación importante en la prevención y el tratamiento de los daños en el sistema nervioso central. Además, cuenta con un beneficio en el mantenimiento de la función neuronal al inhibir la liberación del glutamato excitatorio, bloqueando los receptores de NMDA y regulando el flujo sanguíneo regional, de esta forma, los receptores NMDA están involucrados en la modulación del dolor además con este efecto nociceptivo, lo complementa con la regulación intracelular de calcio, logrando un efecto analgésico natural, el cual es asociado a la permeabilidad de los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje.<sup>(15-18)</sup>

Disminuye el ritmo cardíaco y la presión arterial al reducir la liberación de catecolaminas a través de la reducción del flujo simpático.<sup>(18)</sup> Ha demostrado generar un bloqueo simpático y reducir el dolor posoperatorio, además de disminuir el consumo de anestésicos durante la cirugía.<sup>(15-18)</sup> Las dosis usuales de sulfato de magnesio van de una dosis de carga con 30-50mg/kg administrada en más de 10 minutos para minimizar los efectos adversos cardiovasculares como hipotensión y bradicardia, seguido de una dosis de mantenimiento de 6-20mg/kg/h, hasta el término de la cirugía, se ha visto que una sola dosis en bolo sin la dosis de mantenimiento en infusión continua también es eficaz para analgesia postoperatoria en algunos casos. Se ha visto que la infusión intravenosa de sulfato de magnesio durante la anestesia neuroaxial para mejorar la analgesia postoperatoria en cirugía de cadera y disminución de la incidencia de NVPO la cual puede ser por disminuir el consumo de anestésicos volátiles y logra

una disminución de escalofríos postoperatorios entre 70-90%, este último se asocia a mayor incomodidad postoperatoria y aumento en el consumo de oxígeno.<sup>(6, 17)</sup>

### **Antiinflamatorios no esteroideos**

Está comprobado que el mecanismo principal de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es por inhibición de las ciclooxigenasas previniendo la producción de mediadores analgésicos periféricos.<sup>(19-21)</sup> Reducen el consumo de opioides, vómitos y sedación en un 30%, 32% y 29%, respectivamente, además, su administración se asocia a una mejora en la calidad de recuperación y satisfacción.<sup>(22-24)</sup> El término AINES incluye una gran cantidad de medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa (COX), causando una disminución de tromboxano y prostaglandinas; dentro de los efectos adversos más comunes se encuentran: gastrointestinales, renales y alteraciones de la coagulación.<sup>(20, 21)</sup> La enzima COX-2, una de las isoformas de la COX, es particularmente relevante para la formación de prostaglandina E2 (PGE2), inducida por la inflamación. La PGE2 es un mediador clave de la sensación de dolor exagerada en condiciones de dolor agudo y crónico a través de la activación de cuatro subtipos de receptores de PGE2 (EP1e4).<sup>(20-23)</sup>

Los AINES tienen importantes efectos ahorradores de opioides, estos últimos se han visto implicados en la recurrencia postoperatoria del cáncer al estimular la proliferación de células cancerosas que expresan el receptor  $\mu$  (miu) de opioides e inducir indirectamente la inmunosupresión.<sup>(24)</sup> Los mecanismos por los cuales los opioides pueden facilitar la formación de metástasis es a través de la activación de vías de señalización intracelular que estimulan la transformación del epitelio mesenquimal. Los datos sugieren que las células cancerosas con características mesenquimales pueden

ser más sensibles a la inhibición de COX que las células con características epiteliales. Se ha demostrado que la inhibición de COX1/COX2 por indometacina disminuye la expresión de la expresión de ARNm del receptor factor de crecimiento epidérmico, que es un mediador esencial de algunos de los efectos post tumorales de los opioides.<sup>(23, 24)</sup>.

- Diclofenaco: es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y de la producción de leucotrienos superando como antiinflamatorio a otros AINE. A pesar de tener una vida media plasmática corta de aproximadamente 1 a 2 horas, se acumula en los tejidos inflamados y su concentración a ese nivel se mantiene por más tiempo que en el suero.<sup>(19-21)</sup> Administrado por vía oral es rápidamente absorbido, en pacientes sanos tiene los siguientes parámetros farmacocinéticos en condiciones de ayuno: Tiempo máximo (Tmax) de 1 a 5 h, Concentración plasmática máxima (Cmax) después de una dosis de 25 mg de 0.5-1 mcg/mL, con 50 mg de 0.9-1.5 mcg/mL y con una dosis de 75 mg de 1.9-2.0 mcg/mL. Una vida media (T1/2) de 0.5-4.3 h. Sufre efecto de primer paso, alcanzando biodisponibilidad de 50% a 60%, tiene una unión a proteínas de 99% y su principal vía de eliminación es hepática, el 90% se elimina a las 96 h con metabolitos conjugados.<sup>(24, 25)</sup> En cuanto a sus efectos adversos se han visto los frecuentes asociados a los AINES, tales como: náusea, vómito, dolor abdominal, pirosis, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinal, acúfenos, cefalea, visión borrosa, en algunos casos reacciones alérgicas y erupciones cutáneas de diverso grado de severidad.<sup>(23-25)</sup> Es recomendado no exceder una dosis diaria de 100 mg para disminuir el riesgo de eventos vasculares, para el tratamiento

intravenoso del dolor se recomiendan 37.6 mg cada 6 h o 75mg cada 12 h sin exceder 150 mg/día.<sup>(6)</sup>

## **PARACETAMOL:**

Es un medicamento con propiedades analgésicas y antipiréticas ampliamente conocido y utilizado, el cual, no se conoce a ciencia cierta su mecanismo de acción.<sup>(19-21)</sup> Se ha observado que sufre acetilación hepática para convertirse en para-amino-fenol, el cual es conjugado con ácido araquidónico mediante una hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH), para transformarse en el compuesto denominado AM-404 (N-araquinodil-fenol-amida).<sup>(24-26)</sup> El mecanismo por el que actúa el AM404 es mediante: I) la inhibición de la recaptura de anandamida (un endocannabinoide), II) el agonismo sobre el receptor de potencial transitorio 1 (TRPV1), III) la movilización de otros endocannabinoides (N-araquinodil-dopamina), IV) la inhibición de la COX al disminuir la concentración de ácido araquidónico, y V) la posible inhibición de la formación de prostaglandina E por los macrófagos. La activación de los receptores CB1, a consecuencia del incremento de endocannabinoides, posiblemente incida en el sistema opioide endógeno por mecanismos aún no esclarecidos (disminución de dinorfina A en la corteza frontal).<sup>(25-27)</sup>

Aunado a ello, su acción selectiva sobre la COX-2, únicamente al disminuir las concentraciones de ácido araquidónico, explican su pobre efecto antiinflamatorio. Antes se creía que el paracetamol solo tenía eficacia a nivel central, además produce un aumento de los niveles de serotonina, no inhibe su recaptura y tampoco afecta a su precursor (5-hidroxi-triptófano) ni a su metabolito (5-hidroxiindolacético). La serotonina

actúa en los receptores de 5-HT, por lo que inhibe la actividad nociceptiva en la médula espinal.<sup>(19-21, 26)</sup>

## **BUPRENORFINA:**

Los receptores de opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y se considera la existencia de un cuarto receptor: Orfnina) son proteínas G acopladas a segundos mensajeros y sus ligandos naturales son los opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas, endorfinas, endomorfina, nociceptina, entre otros). Para muchos autores, la inhibición de neurotransmisores a nivel presináptico se considera la principal acción de los opioides a nivel central y posee características inhibitorias, no obstante, esta inhibición podría ocasionar una excitación a nivel postsináptico a menos que el opioide también tenga efecto a nivel postsináptico. Se ha visto que la ocupación de los receptores puede llevar al reclutamiento del sistema glutamato/NMDA con el efecto desagradable que se traduce como excitotoxicidad o hiperalgesia, el receptor NMDA está involucrado en el desarrollo a la tolerancia de opioides y el uso de antagonistas NMDA resulta útil en el tratamiento de esta tolerancia o en la potenciación del efecto analgésico.<sup>(28-30)</sup> La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, altamente liposoluble, el cual ha sido utilizado como tratamiento en la desintoxicación de opioides, en terapia de adicción y en el tratamiento del dolor agudo y crónico en USA desde el 2002. Es un agonista parcial de receptores  $\mu$  con propiedades únicas una de las cuales es el efecto techo de la acción antinociceptiva y es un antagonista  $\kappa$ .<sup>(29, 30)</sup> Su peso molecular y configuración estructural hacen que aumente su penetración tisular por vía transdérmica y transmucosa, oralmente tiene una biodisponibilidad y disociación baja, que se traduce

con una duración de acción de 6 horas. Su liposolubilidad la hace excelente opción para administración por parches transdérmicos con una duración de acción de 3 días y un inicio lento de 12 a 24 h. Tiene una unión a proteínas de 96%, un metabolismo hepático, con una biotransformación a buprenorfina glucurónido y a norbuprenorfina de forma parcial, cuya difusión en el cerebro es muy baja y tiene una actividad antinocicpetiva similar a la buprenorfina con actividad analgésica dosis-dependiente. Con excreción biliar independientemente de su administración y un tercio se elimina por orina; no necesita reajustar dosis en insuficiencia renal o en pacientes de la tercera edad ya que no se altera su farmacocinética y puede ser usada en pacientes con diálisis.<sup>(30)</sup> La buprenorfina tiene un límite en cuanto a sus efectos respiratorios, pero no en sus efectos analgésicos.<sup>(29-31)</sup> Se ha visto menor tasa de depresión respiratoria en comparación con agonistas opioides completos, conserva el volumen corriente con una lenta disminución en la ventilación, es importante tener en cuenta la posibilidad de ventilación retardada en adultos y niños. La depresión respiratoria producida por la buprenorfina responde solo a dosis parciales de naloxona (0.2-0.4mg), sin embargo, puede ser completamente revertida con dosis repetidas (>1mg) o con una infusión continua a altas dosis.<sup>(28-31)</sup> Sus propiedades farmacológicas y su amplio perfil de seguridad lo han convertido cada vez más como el fármaco mayor prescrito en pacientes con dolor crónico y población con adicción.<sup>(28, 29)</sup> Se asocia a menor incidencia de prurito comparada con morfina, la cual la hace una alternativa a esta última y no hay evidencia significativa en cuanto al grado de analgesia a pesar de que la buprenorfina tiene una potencia 33 veces mayor a la morfina, pero intrínsecamente una actividad menor.<sup>(29-31)</sup> La buprenorfina tiene una afinidad 50 veces mayor hacia los

receptores opioides  $\mu$  y un efecto más prolongado, T1/2 de 166 minutos. El inicio de acción después de una administración intramuscular es lento, aproximadamente 30 minutos y la duración de efecto de 8 a 10 horas debido a que tiene una disociación lenta de los receptores de opioides lo que explica su larga duración y su resistencia al antagonismo con naloxona. Su efecto antagonista desplaza a los opioides de los receptores  $\mu$  y es poco probable que produzca euforia como efecto adverso.<sup>(29, 31)</sup> La acción analgésica se alcanza con una ocupación de receptores opioides relativamente baja, de 5-10% y debido a esto, se ha podido comprobar que el grado de analgesia no se correlaciona estrechamente con las concentraciones plasmáticas del fármaco. Entre sus interacciones farmacológicas se encuentran los inhibidores de la MAO, alcohol y medicamentos depresores del SNC.<sup>(31)</sup>

#### **IV. HIPÓTESIS.**

##### **Hipótesis alterna:**

El uso de un esquema de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio reduce el dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica en comparación con el uso de buprenorfina.

##### **Hipótesis nula:**

El uso de un esquema de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio no reduce el dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica en comparación con el uso de buprenorfina.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

La analgesia postoperatoria utilizada actualmente está basada en opioides, los cuales presentan múltiples efectos adversos que prolongan la estancia postoperatoria en recuperación, generando incomodidad para el paciente, así como dolor moderado a severo, ocasionando mayores gastos hospitalarios. Por tanto, es necesario disponer de otra técnica analgésica que proporcione una analgesia adecuada, con menos efectos adversos y mayor comodidad para el paciente. Proponemos la utilización de buprenorfina vs ketamina, lidocaína y magnesio para la analgesia postoperatoria, para concluir qué técnica nos brinda la mejor analgesia con el menor número de efectos adversos.

## **VI. OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Se evaluó la analgesia postoperatoria para colecistectomía laparoscópica después de la administración de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio en comparación con el uso de buprenorfina.

### **Objetivos específicos:**

- Se describió la edad, género, talla y peso de los pacientes programados a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario “Jose Eleuterio González”
- Se evaluaron los signos vitales de los pacientes a quienes se les realizó colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario “Jose Eleuterio González”
- Se evaluó el dolor postoperatorio mediante la Escala visual análoga (EVA) en el postoperatorio inmediato, a las 2 horas, 12 horas y a las 24 horas en pacientes con colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario “Jose Eleuterio González”
- Se evaluó el grado de sedación por medio de la escala de Ramsay en el postoperatorio inmediato, a las 2 horas, 12 horas y a las 24 horas en pacientes a quienes se realizó colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario “Jose Eleuterio González”

## VII. METODOLOGÍA.

### Diseño Metodológico

- Estudio experimental ciego
- Prospectivo
- Longitudinal
- Analítico
- Aleatorizado

### Duración estimada del estudio

24 meses.

### Lugar

Departamento de Terapéutica Quirúrgica del 5to piso del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

### Universo

Pacientes programados de manera electiva para colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Modo de aleatorización y cálculo de tamaño de muestra

		$n = \frac{2pq(K)}{\epsilon^2}$			
		$(Z\alpha + Z\beta)^2$			
valor $\epsilon$	0.2				
valor k	7.9	0.7505			
valor p	0.95	0.095		n =	18.7625
valor q	0.05				

Se realizó un proceso aleatorio simple para reclutar a los pacientes. Para el cálculo de la muestra se utilizó la fórmula para equivalencia de proporciones con el objetivo de demostrar que el uso de analgesia libre de opioides es al menos igual de segura que aquella que utiliza forma multimodal (uso de opioides como: morfina, fentanilo, buprenorfina), con una confianza del 95% y una potencia del 80% y esperando una amplitud del intervalo aceptable para considerar equivalencia de tratamientos de  $\pm 10\%$  en la presencia de eventos adversos (vómito, náusea, dolor etc.), se requiere una muestra mínima de 18 pacientes por grupo. Previendo un abandono de un 20% de los pacientes se decidió aumentar el número muestral a 40 pacientes, 20 por grupo.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión:

- Pacientes programados para cirugía de colecistectomía laparoscópica de manera electiva.
- Aceptación por parte del paciente a participar en dicho protocolo y firma de consentimiento informado.
- Género indistinto.
- Mayor de 18 años edad.
- ASA I, II (ver anexo, tabla 1).
- Obesidad (Ver anexo, tabla 4)

### Criterios de exclusión:

- Rechazo por parte del paciente.
- Paciente menor de 18 años edad.
- ASA, III, IV, V. (ver anexo, tabla 1)
- Bloque nodal.
- Trastorno del sistema autónomo.
- Estenosis o isquemia coronaria aguda.
- Shock hipovolémico inestable o politraumas.
- Antecedente de sensibilidad a alguno de los medicamentos utilizados.
- Disfunción hepática, endocrina y cardiaca severa.
- Obesidad mórbida. (Ver anexo, tabla 4)
- Diagnóstico de enfermedad psiquiátrica en tratamiento
- Diagnóstico de glaucoma.

- Paciente embarazada, en periodo de lactancia o en tratamiento con anticonceptivos orales.
- Hipotensión ortostática.
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria a tratamiento farmacológico o VIH.
- Pacientes que ya estén participando en otro protocolo de investigación.

Criterios de eliminación:

- Cambio en la técnica analgésica.
- Cambio en la técnica quirúrgica.

Descripción del diseño:

Siendo aprobado previamente por el Comité de Ética en Investigación de la institución y habiendo cumplido con los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Además, que el paciente aceptó participar y después de haber firmado el consentimiento informado posterior a la explicación y valoración en el área de hospitalización del hospital. Se preparó la infusión de analgesia dependiendo las características del grupo asignado y peso del paciente. Siendo la medicación preanestésica intravenosamente en el área de preoperatorio con midazolam 0.03mg/kg, omeprazol 40 mg, ondansetrón 8 mg, cefalotina 1gr, se ingresó a la sala quirúrgica y siendo monitorizado e intubado se procedió a continuar con el protocolo en estudio.

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos, un grupo control que utilizó analgesia postoperatoria a base de opioides y el grupo que utilizó analgesia libre de opioides recalando que siempre se dio un manejo adecuado del dolor en ambos grupos. La aleatorización se realizó por los investigadores mediante una dinámica al azar, tan simple como lo es arrojar una moneda al aire sin conocimiento del paciente (estudio ciego). Se le asignó a cada paciente un grupo y se le dio un sobre al anesthesiologo encargado de la cirugía, dicho sobre contenía en una hoja el tipo de analgesia que se le administraría y la manera en preparar la infusión analgésica.

- Grupo 1: Analgesia postoperatoria libre de opioides:

De acuerdo con la aleatorización, si el paciente se encontraba dentro del grupo de analgesia libre de opioides, se hacía la inducción con fentanilo 3 mcg/kg, lidocaína 1 mg/kg, tiopental sódico 5 mg/kg, rocuronio 0.6 mg/kg, ketamina 0.5mg/kg, se impregnó con sulfato de magnesio a 30 mg/kg en una jeringa de 20ml administrado en 10 minutos. Posteriormente se realizó la intubación en forma convencional, inmediatamente después se inició la analgesia postoperatoria en una bomba de infusión elastomérica (Homepump), calculando las dosis a peso corregido (ver pág. 46) con lidocaína 1 mg/kg por hora, siempre se procuró tener las concentraciones plasmáticas dentro el rango de seguridad para evitar efectos no deseados e intoxicación, los cuales pueden suceder al utilizar concentraciones mayores a 5 mg/kg, ketamina 0.2 mg/kg por hora, sulfato de magnesio 10 mg/kg dosis total en 24 horas, aforado con solución salina a 120 ml. Continuando con la anestesia durante el procedimiento quirúrgico con bolos de fentanilo 1 mg/kg y rocuronio 0.15 mg/kg

repetiendo dosis cada hora. Se complementó la analgesia multimodal antes de la finalización del procedimiento administrando intravenosamente 1 g de paracetamol y 75 mg de diclofenaco diluido en 100 ml de solución salina para 1 hora ambos medicamentos. Antes del cierre quirúrgico, las incisiones se infiltraron con 10 ml. de ropivacaína al 0.75% = a 75 mg. (dosis 1 a 3 mg/Kg). Posteriormente el paciente se trasladó a recuperación, donde se evaluará el dolor por medio de la Escalas Visual Análoga (EVA) ver ANEXOS, la presencia o ausencia de náusea o vómito, y para la sedación la Escala de Ramsay (ver anexo Tabla 8). Se repitió la evaluación a las 2 horas, antes de su alta del área de recuperación. En el área de hospitalización se evaluaron dichos parámetros a las 12 horas y a las 24 horas postoperatorias.

- Grupo 2: Analgesia postoperatoria multimodal o uso de opioides:

De acuerdo con la aleatorización, si el paciente se encuentra dentro del grupo de analgesia con opioides, se hizo la inducción con fentanilo 3 mg/kg, lidocaína 1 mg/kg, Tiopental sódico 5 mg/kg, rocuronio 0.6 mg/kg. Se realizó la intubación de forma convencional e inmediatamente después se impregnó con buprenorfina a 1 mcg/kg intravenoso diluido en 50 ml de solución salina para 1 hora y se inició la analgesia postoperatoria en una bomba de infusión elastomérica (Homepump) calculando la dosis a peso corregido con buprenorfina 3 mcg/kg (ver pág 43), aforado con solución salina a 120 ml. Continuando con la anestesia durante el procedimiento quirúrgico con bolos de fentanilo 1 mg/kg y rocuronio 0.15 mg/kg repitiendo dosis cada hora. Antes de la finalización del procedimiento quirúrgico se complementó la analgesia multimodal administrando intravenosamente 1 g de paracetamol y 75 mg de diclofenaco diluido en 100 ml de solución salina para 1 hora ambos medicamentos. Antes del cierre

quirúrgico, las incisiones se infiltraron con 10 ml. de ropivacaína al 0.75% = a 75 mg. (dosis 1 a 3 mg/Kg). Posteriormente el paciente se trasladó a recuperación, donde se evaluó el dolor por medio de la Escalas de EVA, la presencia o ausencia de náusea o vómito, y para la sedación la Escala de Ramsay, se repitió la evaluación a las 2 horas, antes de su alta del área de recuperación. En el área de hospitalización se evaluaron dichos parámetros a las 12 horas y a las 24 horas postoperatorias.

### Consideraciones éticas

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial marca recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª. Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong en septiembre de 1989. Con el propósito de la investigación médica con seres humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad.

Como puntos importantes refiere:

- El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos. Dicho comité debe ajustarse a las leyes y regulaciones del país en que se lleva a cabo la investigación.

- Los médicos deben abstenerse de emprender proyectos de investigación en seres humanos a menos que tengan la certeza de que los peligros que entrañan se consideran previsibles.
- Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del participante y en su personalidad.
- Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cuidadoso para darse cuenta si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte en la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial.
- En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hacen imposible obtener un consentimiento informado, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un pariente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional.

Con base a la Ley General de Salud, en el Reglamento General de Salud en materia de Investigación para la salud en su Título II, capítulo uno, cumple con las disposiciones del artículo 17, sin comprometer a seres humanos por lo que este estudio se considera de riesgo menor al mínimo y contará con consentimiento informado. Por lo que no se requiere un consentimiento informado. Este protocolo será presentado al Comité Local de Investigación para su aprobación.

Los datos de cada participante guardarán todo principio de confidencialidad, sin identificar a ningún individuo en la divulgación de resultados. En la investigación

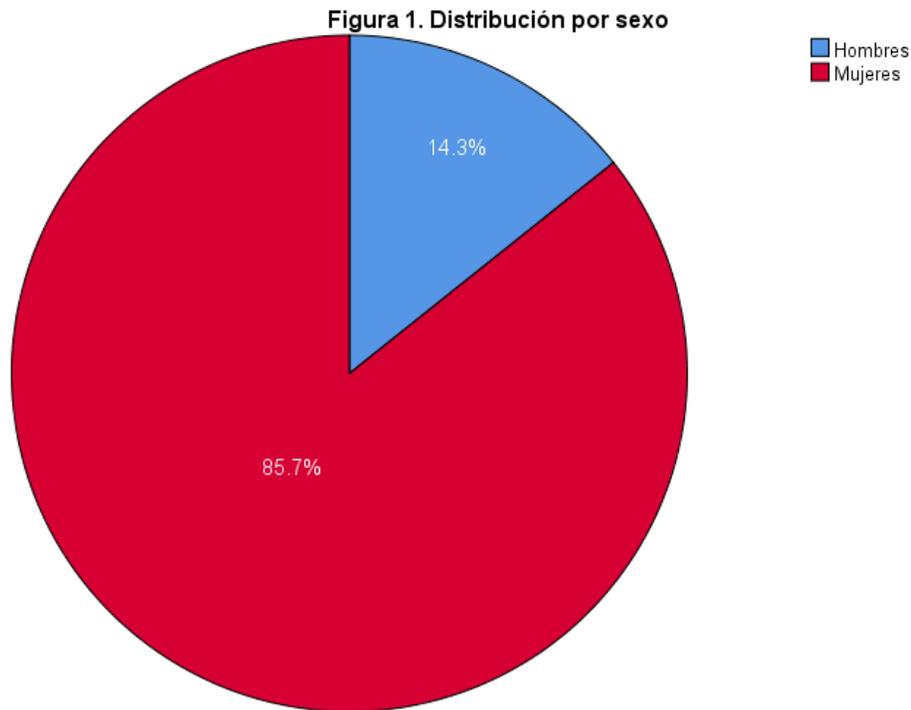
médica toda la información manejada de los pacientes fue absolutamente confidencial, y será resguardada por el investigador en un periodo de 2 a 5 años.

### **VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó utilizando el programa IBM SPSS v26 (USA). Los resultados se expresaron mediante tablas y gráficas. Las variables nominales se analizaron mediante frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cualitativas se estudiaron mediante medidas de tendencia central. La distribución de la población se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. La correlación de dos variables se estudió mediante prueba de Chi-Cuadrada de Pearson y la comparación entre variables cualitativas fue estudiado mediante t-Student. Se considerará como resultado significativo cuando  $p < 0.05$

## IX. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 42 pacientes, de los cuales los hombres representaron el 14.3% (n=6) y 85.7% (n=36) mujeres (Figura 1). Mientras que la edad presentó una media de  $41.12 \pm 18.21$  y una distribución no normal según la prueba de Shapiro-Wilk ( $p=0.002$ ).

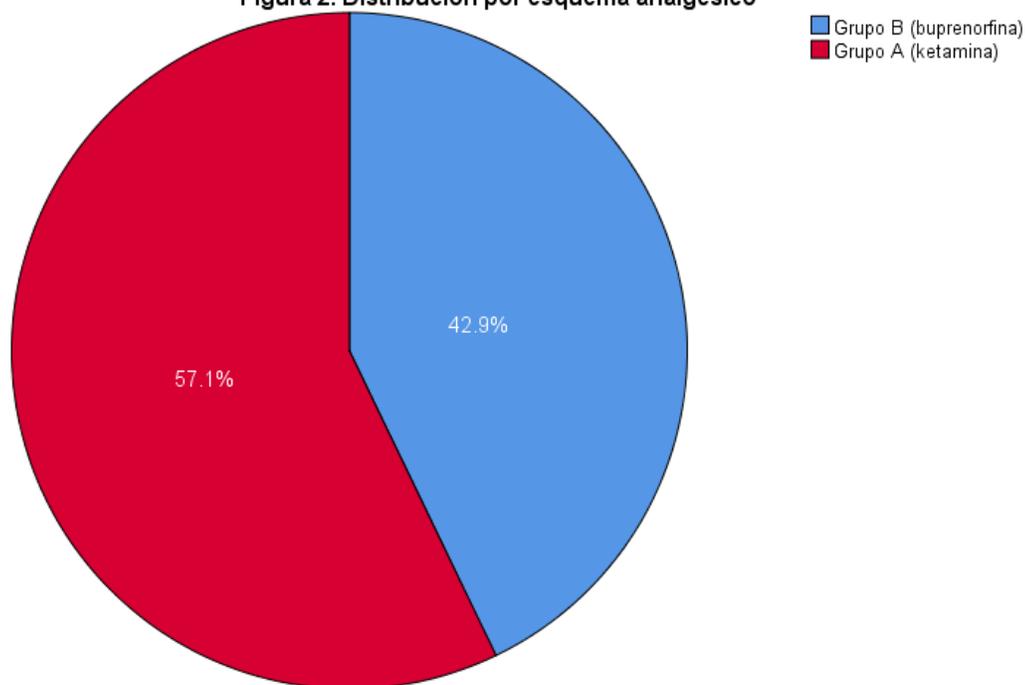


En cuanto a los valores antropométricos se presentó una media de peso de  $80.89 \pm 16.87$  kg, una talla media de  $1.6 \pm 0.07$  y un Índice de Masa Corporal medio de  $31.14 \pm 6.78$ . La media de los signos vitales se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Signos vitales evaluados		
	<b>Media</b>	<b>±DE</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>		
Inmediato	82.31	13.13
2 horas	78.69	14.88
12 horas	75.81	13.15
24 horas	73.26	10.93
<b>Frecuencia respiratoria</b>		
Inmediato	18.79	19.27
2 horas	18.23	19.65
12 horas	17.14	19.12
24 horas	16.15	16.63
<b>Tensión sistólica</b>		
Inmediato	126.26	18.89
2 horas	118.69	16.92
12 horas	117.89	15.59
24 horas	115.32	14.84
<b>Tensión diastólica</b>		
Inmediata	73.43	13.41
2 horas	68.67	13.87
12 horas	64.35	11.77
24 horas	65.35	12.54
<b>EVA</b>		
Inmediato	1.6	2.13
2 horas	1.31	1.31
12 horas	0.81	0.94
24 horas	0.57	0.88

Ahora bien, de los 42 participantes estos fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo A que recibió un esquema de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio se integró por 24 individuos (57.1%) y 42.9% con buprenorfina que se consideró el grupo B (Figura 2).

Figura 2. Distribución por esquema analgesico



Posteriormente, se realizó la comparación entre ambos grupos para identificar el efecto de los dos esquemas analgésicos evaluados (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los grupos			
	Grupo A (ketamina)	Grupo B (Buprenorfina)	p
Género			0.611
Hombre	4 (16.7%)	2 (11.1%)	
Mujer	20 (83.3%)	16 (89.9%)	
Edad (años)	42.87 ±18.7	38.89 ±17.86	0.494
Peso (kg)	79.95 ±18.11	81.67 ±15.88	0.88
Talla (m)	1.59 ±0.05	1.62 ±0.1	0.46
IMC	31.57 ±7.9	30.62 ±5.21	0.99
Frecuencia cardiaca inmediata	84.79 ±10.16	15.98 ±3.76	0.189
Frecuencia cardiaca 2 horas	79.43 ±8.13	77.83 ±20.39	0.759
Frecuencia cardiaca 12 horas	77.37 ±8.13	74.17 ±17.04	0.477

Frecuencia cardiaca 24 horas	71.75 ±8.75	74.61 ±12.67	0.446
Frecuencia respiratoria inmediata	20.71 ±25.49	16.22 ±2.07	0.399
Frecuencia respiratoria 2 horas	21. ±26.64	14.61 ±1.53	0.262
Frecuencia respiratoria 12 horas	13.84 ±1.64	14.11 ±1.27	0.58
Frecuencia respiratoria 24 horas	13.13 ±1.4	13.33 ±1.37	0.34
Sístole inmediata	124.13 ±19.68	132 ±12.64	0.068
Sístole 2 horas	116.29 ±13.03	124.39 ±17.58	<b>0.05</b>
Sístole 12 horas	117.47 ±13.64	120.89 ±11.86	0.257
Sístole 24 horas	114.25 ±13.4	118.89 ±9.75	0.158
Diástole inmediato	71.08 ±14.65	76.56 ±11.21	0.178
Diástole 2 horas	64.67 ±12.9	73.33 ±13.72	<b>0.05</b>
Diástole 12 horas	60.37 ±12.9	68.56 ±8.86	<b>0.032</b>
Diástole 24 horas	60.5 ±13.9	69.67 ±9.64	<b>0.036</b>
EVA inmediato	1.58 ±2.48	1.61 ±1.61	0.965
EVA 2 horas	0.75 ±0.9	2.06 ±1.39	<b>0.002</b>
Eva 12 horas	0.71 ±0.9	0.94 ±0.9	0.436
EVA 24 horas	0.46 ±0.83	0.71 ±0.9	0.357
Ramsey inmediato	2.38 ±0.82	2.39 ±0.85	0.958
Ramsey 2 horas	2 ±0.5	2 ±0.34	0.999
Ramsey 12 horas	1.92 ±0.4	1.94 ±0.23	0.783
Ramsey 24 horas	1.92 ±0.4	1.94 ±0.23	0.783

Adicionalmente, se evaluó si existía correlación entre el peso, talla, género, edad e IMC con los resultados de evaluación del dolor, sin que se encontrara correlación significativa ( $p=0.531$ ,  $0.635$ ,  $0.646$ ,  $0.401$  y  $0.785$  respectivamente por correlación de Pearson).

## X. DISCUSIÓN

En el presente estudio la población de pacientes programados a cirugía por colecistectomía laparoscópica fue predominantemente mujeres, lo cual coincide con lo que se ha descrito típicamente, habitualmente a dicho procedimiento es más frecuente en mujeres, derivado de la incidencia de las enfermedades que condicionan la cirugía.<sup>(32-35)</sup> Sin embargo, con los datos obtenidos no se tienen elementos que puedan justificar dicha situación; aunque considerando la distribución de la población es posible que se deba al tamaño de la muestra y se requiera un análisis mayor o censal para corroborar si esta observación respecto al género es constante en la población del Hospital Universitario o solo fue una observación derivada del tamaño de la muestra.

Por otro lado, se encontró un IMC medio en la población considerablemente alto lo que representa que la población en general se encuentra en un estado de obesidad. Esto corresponde con el estado general de la obesidad y sobrepeso en México, donde hasta el 70% presenta un grado de sobrepeso u obesidad.<sup>(36, 37)</sup>

Ahora bien, como se pudo observar en los resultados, el uso de opioides no representó una reducción significativa del dolor en el periodo postoperatorio inmediato y mediato de los pacientes programados a colecistectomía laparoscópica. Primeramente, debemos considerar que hasta el momento el uso de la ketamina y magnesio como esquema analgésico sigue en debate, derivado a que se ha señalado que sus resultados no siempre han sido consistentes.<sup>(38)</sup>

Sin embargo, el uso de la ketamina en caso puntual del tratamiento del dolor postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica parece presentar un efecto adecuado para el manejo del dolor e incluso presentan menos dolor con el uso de la ketamina que con opioides como la buprenorfina.<sup>(39, 40)</sup> Esto es concordante con lo

observado en los presentes resultados, ya que el uso de los opioides no mejoran de alguna manera la analgesia que puede brindar el uso de la ketamina y magnesio.

Ahora bien, también se ha demostrado que la ketamina presenta una mejora en el manejo del dolor en relación con la buprenorfina en la colecistectomía abierta y en cirugía general. <sup>(41, 42)</sup> Incluso se ha reportado que los efectos adversos son menores con la ketamina que con el buprenorfina, entre lo que se ha señalado reducción de la náusea y vómito postoperatorio; lo que va de la mano con lo observado con el hecho de que la ketamina no presenta mayor sedación significativa vs buprenorfina. <sup>(42)</sup>

Aunque en el presente estudio no se observó diferencia significativa entre el dolor con el uso de la infusión de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio vs buprenorfina esto concuerda con lo reportado con el hecho de que no se ha demostrado superioridad analgésica postoperatoria de los opioides, no alcanza a mostrar lo que se ha comentado que suele incluso ser la ketamina mejor que el uso de la buprenorfina en la colecistectomía laparoscópica; esto puede deberse al tamaño de la población estudiada como se comentaba previamente. En cuanto a la incidencia de náuseas entre el uso de la infusión de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio fue escasa, en el grupo de buprenorfina, los hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura.

## **XI. CONCLUSIÓN**

El uso de esquema analgésico con buprenorfina no presenta diferencia alguna en el tratamiento del dolor postoperatorio mediato en comparación con un esquema basado en el uso de lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio. Sin que tampoco tengan una diferencia en el estado sedativo postoperatorio. La incidencia de náuseas es más frecuente al usar un esquema analgésico a base de opioides.

Esto quiere decir que el uso de opioides dentro del esquema analgésico en la cirugía de colecistectomía laparoscópica no brinda ninguna ventaja que justifique su uso.

Sin embargo, el uso de la lidocaína, ketamina y sulfato de magnesio reduce la presión arterial diastólica en las primeras 72 horas del postoperatorio, lo que puede traducirse en una mejor recuperación y reducir complicaciones.

Empero se recomendaría la realización de estudios con una mayor población y se comparen los mismos esquemas en otros procesos quirúrgicos para evaluar el alcance real de dichos esquemas o si tienen otros tipos de condicionantes así como una vigilancia más estrecha de la incidencia de náuseas, al igual que podrían vigilarse otros efectos adversos reportados en la literatura.

## XVI. REFERENCIAS

1. Rodríguez LAR, Rojas MAH, Puebla JCA, Mérida GL, Salazar IL, Montiel VL. Colectomía laparoscópica; alternativa con tres puertos. *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica*. 2017;18(1):13-7.
2. Naranjo-González M. Anestesia libre de opioides en cirugía ambulatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2015;38(S1):156-8.
3. Frauenknecht J, Kirkham K, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(5):651-62.
4. Fabela-Barragán JA, Mille-Loera JE, Alvarado-Pérez J, García-Velasco O, Cuellar-Guzmán LF. De la anestesia convencional a la anestesia libre de opioides. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017;40(S1):126-8.
5. Soto G, González MN, Calero F. Perfusión de lidocaína intravenosa. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2018;65(5):269-74.
6. Mulier J. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2017;64(8):427-30.
7. Ochoa-Anaya G, Aguirre-Ibarra CP, Franco-Cabrera M. Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017;40(3):220-5.
8. Oliveira CMBd, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Revista brasileira de anestesiología*. 2010;60:325-32.
9. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the colon rectum*. 2012;55(11):1183-94.
10. Bell JD. In vogue: ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *Anesthesia Analgesia*. 2017;124(4):1237-43.
11. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(9):1059-77.
12. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2011;62(1):47-58.
13. Franco-Cabrera M, Aguirre-Ibarra CP, Nava-López JA, Méndez-Hernández AZ, Duarte-Pérez KJ, Vargas-Aguilar DM, et al. Ketamina nebulizada para la prevención del dolor faríngeo postoperatorio. *Revista mexicana de anestesiología*. 2019;42(1):7-18.
14. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Boulieu R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *British journal of anaesthesia*. 2003;90(2):155-60.
15. Barrena OMA, Borda DLM, Arteaga VDR, Martínez GP. Association of ketamine and magnesium sulfate in scoliosis surgery for reducing the requirements of postoperative morphine: clinical cases. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2015;14(3).
16. Mirrahimi B, Mortazavi A, Nouri M, Ketabchi E, Amirjamshidi A, Ashouri A, et al. Effect of magnesium on functional outcome and paraclinical parameters of patients undergoing supratentorial craniotomy for brain tumors: a randomized controlled trial. *Acta Neurochirurgica*. 2015;157(6):985-91.
17. Do S-H. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean journal of anesthesiology*. 2013;65(1):4-8.

18. Etezadi F, Aklamli M, Najafi A, Khajavi M, Moharari RS, Mirrahimi B, et al. Evaluation of the anti-inflammatory effects of peri-operative infusion of magnesium sulfate on the microsurgical procedures for intracranial tumors. *Anesthesiology Pain Medicine*. 2014;4(5).
19. Muñoz Cepero M. Analgesia preventiva con drogas antiinflamatorias no esteroideas en procedimientos quirúrgicos abdominales de urgencia. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2013;12(3):222-30.
20. Fernández IP, Bazán YM, Salgado CT, Sánchez YO. Preventive analgesia with Diclofenac in the post-operative pain after the videolaparoscopic cholecystectomy. *Multimed*. 2015;19(6).
21. Golzarri-Moreno M, Cano JA, Torres-Aguilar Y, Quintero-García MA, García JAA. Eficacia de la monoterapia analgésica postoperatoria con paracetamol intravenoso comparado con ketorolaco intravenoso en cirugía abdominal. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2015;60(1):12-8.
22. Perezamador del Cueto M, Salcedo-Carrillo MG. Analgesia en el paciente con abuso de sustancias nocivas. *Revista mexicana de anestesiología*. 2019;42(3):183-6.
23. Martínez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(1):22-31.
24. Cata J, Guerra CE, Chang G, Gottumukkala V, Joshi G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the oncological surgical population: beneficial or harmful? A systematic review of the literature. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(4):750-64.
25. Fernández-Santos A, Martínez-Rossier L, Amancio-Chassin O, Gómez-Sánchez M, Marcelin-Jiménez G, Martín-Campo A, et al. Estudio in vivo del diclofenaco de liberación prolongada. Un perfil farmacocinético. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2003;66(2):83-9.
26. Covarrubias-Gómez A, González-García JL, Betancourt-Sandoval JA, Mendoza-Reyes JJ. El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia. *Revista mexicana de anestesiología*. 2013;36(1):47-55.
27. Goel A, Azargive S, Weissman JS, Shanthanna H, Hanlon JG, Samman B, et al. Perioperative Pain and Addiction Interdisciplinary Network (PAIN) clinical practice advisory for perioperative management of buprenorphine: results of a modified Delphi process. *British journal of anaesthesia*. 2019;123(2):e333-e42.
28. Holyoak R, Vlok R, Melhuish T, Thang C, White L. Buprenorphine in acute pain: a partial agonist or not? *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(4):e484-e5.
29. Azzam AA, McDonald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *British journal of anaesthesia*. 2019;122(6):e136-e45.
30. White LD, Hodge A, Vlok R, Hurtado G, Eastern K, Melhuish TM. Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of anaesthesia*. 2018;120(4):668-78.
31. Bonilla P DLL, Díaz P, León MX, Gonzalez M. Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR: ALCP; 2011.
32. Gutiérrez Pérez JO, Medina García P, Ortiz Reyes SF, Lozano Cervantes HE. Lesiones de la vía biliar: Prevalencia en pacientes con colecistectomía laparoscópica en un hospital de especialidades. *Cirujano general*. 2011;33(1):38-42.
33. Quizhpi Guaman EA. Prevalencia de colecistectomía laparoscópica difícil y factores asociados en el Hospital José Carrasco Arteaga Cuenca 2017. 2019.
34. Domínguez LC, Rivera A, Bermúdez C, Herrera W. Análisis de los factores de conversión durante colecistectomía laparoscópica a abierta en una cohorte prospectiva de 703 pacientes con colecistitis aguda. *Cirugía Española*. 2011;89(5):300-6.

35. Ruiz VG, López JL, Hidalgo FRH, Loredó AL, Hinojosa MAR, Martínez JR. Colectomía laparoscópica en un hospital público. *Cirujano General*. 2007;29(2):131-5.
36. Ramos Villa EA, Reyes Monje RG, Vieyra Rivera JI. Revisión de la epidemiología del sobrepeso y obesidad. *Psic-Obesidad*. 7(25).
37. García LIM, Ledezma JCR. La obesidad, un verdadero problema de salud pública persistente en México. *Journal of Negative No Positive Results: JONNPR*. 2018;3(8):643-54.
38. Vujović KS, Vučković S, Stojanović R, Divac N, Medić B, Vujović A, et al. Interactions between Ketamine and Magnesium for the Treatment of Pain: Current State of the Art. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2021;20(5):392-400.
39. Eftekhariyazdi M, Ansari M, Darvishi-Khezri H, Zardosht R. Pharmacological Methods of Postoperative Pain Management After Laparoscopic Cholecystectomy: A Review of Meta-analyses. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2020;30(6):534-41.
40. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;49:1-9.
41. Cisneros Peña MÁ. Infusión transoperatoria de Ketamina intravenosa como adyuvante analgésico para disminuir el dolor postoperatorio de colectomía abierta en el hospital general Tijuana. 2020.
42. Vásquez Suárez C. Eficacia de ketamina subcutánea para analgesia postoperatoria comparada contra buprenorfina subcutánea en pacientes manejados con anestesia general. 2018.

## XVII ANEXOS.

Tabla 1.- La sociedad Americana de Anestesiología (ASA) clasifica el estado físico pre operatorio de los pacientes de la siguiente manera:

ASA I	<i>Paciente sano:</i> ausencia de alteración orgánica, fisiológica o psiquiátrica; excluye a los muy jóvenes o muy viejos; sanos, con buena tolerancia al ejercicio.
ASA II	<i>Paciente con enfermedad sistémica leve:</i> Sin limitaciones funcionales, tiene una enfermedad sistémica bien controlada, hipertensión o diabetes bien controlada sin efectos sistémicos, tabaquismo sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad leve, embarazo.
ASA III	<i>Pacientes con enfermedad sistémica severa:</i> Alguna limitación funcional, tiene una enfermedad controlada de más de un sistema corporal o de un sistema mayor; no hay peligro inmediato de muerte; insuficiencia cardíaca congestiva controlada (ICC), angina de pecho estable, infarto de miocardio antiguo, hipertensión arterial pobremente controlada, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica; enfermedad bronco espástica con síntomas intermitentes.
ASA IV	<i>Pacientes con enfermedad sistémica severa que amenaza en forma constante la vida:</i> Presenta al menos una enfermedad severa que está pobremente controlada o en etapa terminal; posible riesgo de muerte; angina inestable, EPOC sintomática, ICC sintomática, insuficiencia heparrenal.
ASA V:	<i>Pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan sin la operación:</i> No se espera que sobreviva más de 24 horas sin cirugía; riesgo inminente de muerte; fallo multiorgánico, síndrome de sepsis con inestabilidad hemodinámica, hipotermia, y coagulopatía pobremente controlada.
ASA VI:	<i>Paciente con muerte cerebral declarada, y los órganos están siendo removidos para donación.</i>

Tabla 2.- Grupo de pacientes en analgesia libre de opioides.

Presentación:
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ampolleta de lidocaína al 2% 10 mL.</li> <li>● Frasco de ketamina 10 mL= 1 mL de ketamina = 50 mg.</li> <li>● Ampolleta de Sulfato de magnesio 10 ml= 1gr</li> </ul>
Cálculo de dosis:
<p>Lidocaína:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impregnación: 1 mg/kg (Dosis única).</li> <li>- Mantenimiento: 1 mg/kg/h/24 h.</li> </ul>
<p>Ketamina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impregnación: 0.1 mg/kg (0.1- 0.25mg/kg) (Dosis única).</li> <li>- Mantenimiento: 0.2/kg/h/24 h. (0.2-1mg/kg)</li> </ul>
<p>Sulfato de Magnesio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impregnación: 30 mg/kg (Dosis única)</li> <li>- Mantenimiento: 10 mg /Kg en 24 horas.</li> </ul>

Dosis de impregnación por peso corregido:

kilogramos	lidocaína	ketamina	Sulfato de magnesio
50	50 mg (2.5ml 2%)	5mg (0.1ml)	1.5 gr (1.5 ampolletas)
55	55 mg (2.75 ml 2%)	5.5mg (0.11 ml)	1.65gr (1.65 ampolletas)
60	60 mg (3ml 2%)	6 mg (0.12 ml)	1.8gr (1.8 ampolletas)

65	65 mg (3.2 ml 2%)	6.5 mg (0.13 ml)	1.95 gr (1.95 ampolletas)
70	70 mg (3.5 ml 2%)	7 mg (0.14 ml)	2.1 gr (2.1 ampolletas)
75	75 mg (3.75 ml 2%)	7.5 mg (0.15 ml)	2.25 gr (2.25 ampolletas)
80	80 mg (4 ml 2%)	8 mg (0.16 ml)	2.4 gr (2.4 ampolletas)

HOME PUMP® 125ML (5CC/h) LIDOCAÍNA + KETAMINA + SULFATO DE  
MAGNESIO.

Volumen total: 120 mL/24 horas = 5mL/h

PESO (kg)	LIDOCAÍNA (mg)	KETAMINA (mg)	SULFATO DE MAGNESIO (mg)	NaCl al 0.9%
50	1200 mg en 24 horas. (60 mL/ 6 ampolletas)	240 mg en 24 horas. (4.8 mL)	500 mg en 24 horas. (5 mL)	50.2 mL
55	1320 mg en 24 horas. (66mL/ 6.6 ampolletas)	264 mg en 24 horas. (5.2 mL)	550 mg en 24 horas. (5.5 mL)	43.3 mL
60	1440 mg en 24 horas. (72 mL/7.2 ampolletas)	288 mg en 24 horas. (5.7mL)	600 mg en 24 horas. (6 mL)	36.3 mL
65	1560 mg en 24 horas. (78mL/ 7.8 ampolletas)	312 mg en 24 horas. 6.2 mL	650 mg en 24 horas. (6.5 mL)	29.3 mL
70	1680 mg en 24 horas. (84 mL/ 8.4 ampolletas)	336 mg en 24 horas. 6.7 mL	700 mg en 24 horas. (7 mL)	22.3 mL
75	1800 mg en 24 horas. (90mL/ 9 ampolletas)	360 mg en 24 horas. 7.2mL	750 mg en 24 horas. (7.5 mL)	15.3 mL
80	1920 mg en 24 horas. (96mL/ 9.6 ampolletas)	384mg en 24 horas. 7.6 mL	800 mg en 24 horas. (8 mL)	8.4 mL

Tabla 3.- Grupo de pacientes en analgesia basada en opioides.

HOME PUMP® 125ML (5CC/h) BUPRENORFINA

Volumen total: 120 mL/24 horas = 5mL/h

Buprenorfina	1 ampolleta= 300 mcg (1mL)
Dosis: 3 mcg/Kg cada 8 horas.	
Impregnación: 1mcg/kg Dosis única.	

PESO (kg)	BUPRENORFINA (mcg)	NaCl al 0.9%
50	450 mcg en 24 horas (1.5 mL= 1.5 ampolletas)	118.5mL
55	495 mcg en 24 horas (1.6 mL = 1.6 ampolletas)	118.4 mL
60	540 mcg en 24 horas (1.8 mL = 1.8 ampolletas)	118.2 mL
65	585 mcg en 24 horas (1.9 mL= 1.9 ampolletas)	118.1 mL
70	630 mcg en 24 horas (2.1 mL= 2.1 ampolletas)	117.9 mL
75	675 mcg en 24 horas (2.2 mL= 2.2 ampolletas)	117.8 mL

80	720 mcg en 24 horas (2.4 mL = 2.4 ampolletas)	117.6 mL
----	---	----------

Tabla 4.- Clasificación de sobrepeso y obesidad, según la Organización mundial de la salud (OMS).

La OMS define al índice de masa corporal (IMC) como un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### Adultos

En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- obesidad: IMC igual o superior a 30.

Clasificación del índice de masa corporal	
Insuficiencia ponderal.	<18.5
Intervalo normal.	18.5-24.9
Sobrepeso.	$\geq 25$
Pre obesidad.	25-29.9
Obesidad.	$\geq 30$
Obesidad grado I.	30-34.9
Obesidad grado II.	35-39.9

Obesidad grado III.	≥40
---------------------	-----

Tabla 5.- Escala visual análoga del dolor.



Tabla 6.- Peso ideal.

Hombres	Estatura (cm) - 100
Mujeres	Estatura (cm) -105

Tabla 7.- Peso corregido.

Hombres	$([\text{Peso real (kg)} - \text{Peso ideal (kg)}] / 3) + \text{peso ideal}$
Mujeres	$([\text{Peso real (kg)} - \text{Peso ideal (kg)}] / 3) + \text{peso ideal}$

Fórmula para obtener peso corregido (PC) de los pacientes

Estatura en centímetros menos 105 en mujeres y 100 en hombres para obtener el peso ideal (PI). Se resta al peso real el peso ideal, la cantidad obtenida se divide entre 3, la cual se suma al peso ideal para obtener el peso corregido el peso ideal la cantidad obtenida

Estatura en cm restar 100 para hombres y 105 para mujeres para obtener peso ideal

$$PR - PI \div 3 + PI = PC$$

Ejemplo: Paciente 172 cm de estatura

$$172 - 100 = 72 \text{ Peso ideal}$$

Peso real 104 Kg. Se resta Peso real 104 – Peso ideal 72 = 32 Kg. Esto se divide entre 3 dando como resultado 10.6 Kg que se suman al Peso ideal 72 Kg. Obteniendo el Peso corregido de 82.6 Kg.

Tabla 8.- Escala de sedación Ramsay

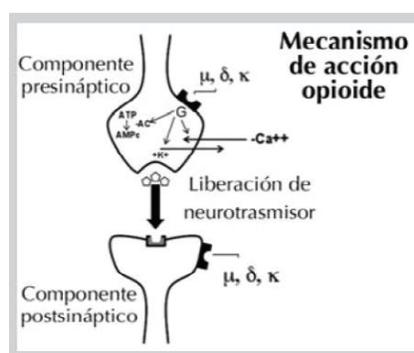
Grado	Descripción
1	Paciente ansioso y agitado.
2	Paciente colaborador, orientado, tranquilo.
3	Paciente dormido que obedece a órdenes.
4	Paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos.
5	Paciente dormido, con respuestas mínimas a estímulos.

6	Paciente dormido, sin respuesta a estímulos.
---	--

Fuente: Ramsay Ma et al.

Tabla 9.- Receptores Opioides, subtipos, localización y mecanismo.

RECEPTOR	SUBTIPOS	LOCALIZACIÓN
Mu ( $\mu$ ), por el agonista morfina.	$\mu 1, \mu 2, \mu 3$	Cerebro (corteza, tálamo, sustancia gris periacueductal) y médula espinal (sustancia gelatinosa).
Delta ( $\delta$ ), por el tejido (vaso deferente) en el cual fue caracterizado por primera vez.	$\delta 1, \delta 2, \delta 3$	Cerebro (amígdala, bulbo olfatorio y corteza).
Kappa ( $\kappa$ ), por el agonista ketaciclazocina.	$\kappa 1, \kappa 2, \kappa 3$	Cerebro (hipotálamo, sustancia gris periacueductal, sistema límbico) y médula espinal (sustancia gelatinosa).



Fuente: *Uso de opioides en el tratamiento del dolor, Manual para Latinoamérica, Asociación latinoamericana de cuidados paliativos.*

