



79
11202
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA**

**EFICACIA DEL PARECOXIB COMO ANALGESIA
PREVENTIVA EN PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA
AMBULATORIA**

T E S I S

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**QUE PRESENTA :
ZORAIDA IRENE MARTÍNEZ QUIROZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA**

MÉXICO, D.F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

**EFICACIA DEL PARECOXIB COMO ANALGESIA PREVENTIVA
EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA
LAPAROSCOPICA AMBULATORIA**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL
DRA. ZORAIDA IRENE MARTINEZ QUIROZ
MEDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO EN ANESTESIOLOGIA.**

**INVESTIGADOR ASOCIADO.
DR. HECTOR LUIS VALLEJO MORA
MEDICO RESIDENTE DEL PRIMER AÑO EN ANESTESIOLOGIA.**

**TESIS CON
FALLA DE CREGEN**

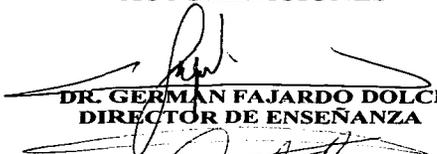
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

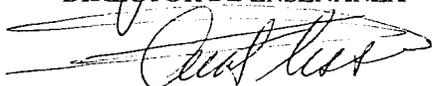
NOMBRE: Zoraida Irene Martínez Quiroz

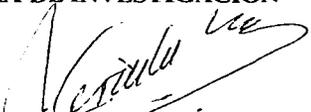
FECHA: 20/02/2023

FIRMA: [Firma manuscrita]

AUTORIZACIONES


DR. GERMAN FAJARDO DOLCI
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA ANA FLISSER
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN


DR JOSE AREVALO RAMÍREZ
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO.


DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA
ASESOR DE TESIS.


DRA. ZORAIDA IRENE MARTINEZ QUIROZ
AUTOR

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Gustavo Lugo Goytia,
Porque siempre será mi maestro.*

*A mis padres y suegros,
Por el apoyo desinteresado.*

*A Héctor,
Por tu amor y
El esfuerzo compartido día a día.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Índice

• Introducción	4 Pág.
• Antecedentes	5 Pág.
• Marco de referencia	7 Pág.
• Pregunta de investigación	9 Pág.
• Justificación	9 Pág.
• Hipótesis	9 Pág.
• Objetivo general	9 Pág.
• Objetivos específicos	9 Pág.
• Métodos	10 Pág.
• Tipo de estudio y diseño general	10 Pág.
• Universo	10 Pág.
• Tamaño de la muestra	10 Pág.
• Selección	10 Pág.
• Criterios de inclusión	10 Pág.
• Criterios de exclusión	11 Pág.
• Criterios de eliminación	11 Pág.
• Variables	11 Pág.
• Variable independiente de intervención.	11 Pág.
• Variable dependiente	11 Pág.
• Ordinal	12 Pág.
• Variable de dolor	12 Pág.
• Variable de satisfacción del paciente	12 Pág.
• Cegamiento	13 Pág.
• Medición de variables	13 Pág.
• Procedimiento para la recolección de información e instrumentos a realizar	14 Pág.
• Consideraciones éticas	16 Pág.
• Análisis estadístico	16 Pág.
• Material y recursos	17 Pág.
• Cronograma de actividades del 2002.	19 Pág.
• Hoja de recolección de datos	20 Pág.
• Consentimiento para participar en el protocolo de investigación	21 Pág.
• Resultados	23 Pág.
• Discusión	30 Pág.
• Referencias.	33 Pág.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFICACIA DEL PARECOXIB COMO ANALGESIA PREVENTIVA EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA AMBULATORIA

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio tiene características propias a las que se debe dar respuesta, ya que ocurre en una situación controlada, en la que el paciente espera del equipo que lo atiende una actuación coordinada en cuanto a atención y eficacia.

Los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ambulatoria presentan en el período postoperatorio en gran medida dolor de moderado a intenso requiriendo la administración de narcóticos para el control del dolor, y aunque juegan un papel importante en la analgesia postoperatoria sus efectos colaterales se encuentran constipación, náusea, prurito, vómito, somnolencia, confusión, depresión respiratoria y retención urinaria.

Por lo anterior se requiere la administración de una analgesia preventiva que evite los efectos adversos tanto de opiáceos como la utilización de aines que se asocian a trastornos de la coagulación y disfunción renal.

El grado de satisfacción del paciente con el proceso quirúrgico depende en gran medida del control que se ejerza sobre la sintomatología asociada. Si a pesar del éxito de la intervención y la anestesia, si el paciente no encuentra atención y tratamiento eficaz en la fase postoperatoria guardará un mal recuerdo de su estancia hospitalaria, y siempre estará dispuesto a recordárnoslo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANTECEDENTES

El término dolor deriva del latín "poena" que significa "pena, castigo", desde la antigüedad, la sociedad se ha preocupado del dolor y su tratamiento. El dolor se define según la international association for the study of pain como una sensación y experiencia emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial. (1).

El concepto de analgesia preventiva fue formulado por Crile a comienzos del siglo pasado, basándose en observaciones clínicas en vista que el concepto de analgesia preventiva fue derivado desde estudios experimentales es abrumadoramente convincente, sin embargo resultados clínicos de estos estudios tocante a evaluar la analgesia preventiva es controversial. (2)

La analgesia preventiva se basa en experimentos científicos que demuestran que la intervención analgésica previa a un estímulo nocivo puede reducir, o incluso evitar, el dolor subsecuente, simplificando su tratamiento. (1).

El concepto de "plasticidad del sistema nervioso" es esencial, para la analgesia preventiva, ya que significa que es un proceso de cambios estructurales y funcionales como respuesta a traumatismos u otros estímulos, se cree que, como respuesta a estímulos nocivos tienen lugar profundos cambios en la anatomía y bioquímica del sistema nervioso. (1,3)

El sistema del dolor se puede dividir en:

Receptores llamados nociceptores, situados en la periferia del sistema nervioso detectan y filtran la intensidad y el tipo del estímulo.

Fibras aferentes primarias (a-delta y C) que transmiten el impulso nociceptivo hacia el sistema nervioso central.

Tractus nociceptivos ascendentes que conducen el estímulo nociceptivo a centros superiores del sistema nervioso central.

Centros superiores involucrados en la discriminación del dolor, componentes afectivos del dolor, en su memoria y en el control motor relacionado a estímulo doloroso. Un medio para procesar y modificar la información y los impulsos aferentes, llamado modulación del dolor, que incluye a los sistemas descendentes. (3,4)

Los estímulos intensos o prolongados en presencia de daño tisular o inflamación pueden bajar el umbral de activación de los nociceptores aferentes primarios e incrementar la frecuencia de activación de estos nociceptores a todas las intensidades del estímulo (Fields HL. 1988).

Estos procesos se conocen como sensibilización periférica y contribuyen a la hiperalgesia y alodinia. La sensibilización periférica es mediada por sustancias químicas que activan a los nociceptores (IMAN SE, 1994) estos mediadores del dolor incluyen a los iones potasio e hidrógeno, serotonina de las plaquetas, histamina de los mastocitos, bradicinina y metabolitos del ácido araquidónico, tales como prostaglandinas y leucotrienos (4-5).

En la sensibilización periférica se demostró en algunos estudios que los cambios en la sensibilidad al dolor, no eran causados por la entrada de información periférica generada por la lesión o por la sensibilización periférica de nociceptores, sino que son el resultado de un cambio en la sensibilidad de las neuronas de la propia médula espinal se conoce a este fenómeno como sensibilización central, constituye los cambios en la excitabilidad de las neuronas dentro del SNC que contribuyen a la sensibilidad anormal al dolor (1).

Dentro de la terapia farmacológica es importante tener presente que los analgésicos son el tratamiento de primera línea para el alivio rápido y eficaz del dolor dentro de los cuales tenemos los analgésicos narcóticos u opiáceos que van actuar sobre el aspecto nociceptivo

TRATAMIENTO
FALLA DE

y emocional del dolor, los receptores de los opiáceos se encuentran tanto dentro como fuera del sistema nervioso central, y aunque juegan un papel importante en la analgesia postoperatoria sus efectos colaterales se encuentran constipación, náusea, retención urinaria, sedación, confusión y depresión respiratoria. Los analgésicos no narcóticos como el acetaminofen y tramadol, el primero produce analgesia elevando el umbral del dolor y la actividad antipirética se debe a su acción sobre el centro hipotalámico del calor, sin embargo puede producir hepatotoxicidad a dosis altas y el tramadol su efecto es en la unión a los receptores opiáceos más e inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, y sus efectos colaterales son similares a los opiáceos, en analgésicos antiinflamatorios van a inhibir la síntesis de prostaglandinas que tienen una función en la mediación de las respuestas al dolor, estos no producen depresión respiratoria, dependencia física o tolerancia pero sin embargo van a causar toxicidad gastrointestinal, efectos antiplaquetarios, trastornos renales, toxicidad hepática y del sistema nervioso central y reacciones dermatológicas de hipersensibilidad y de la médula ósea.

Parecoxib pertenece a la nueva generación de analgésicos de alta eficacia y rapidez que inhiben específicamente la enzima prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa-2 a través de un mecanismo único de interacción con el sitio activo de dicha enzima, que lo hace diferente a los analgésicos utilizados en el manejo del dolor. Se han identificado dos isoformas de esta enzima, la segunda enzima ha demostrado responder al estímulo alérgico o de lesión tisular y se ha postulado como la responsable primaria para la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. A dosis terapéuticas es un inhibidor específico de las prostaglandinas periféricas y centrales asociadas a dolor, no afectando a los mediadores citoprotectores de los tejidos particularmente el estómago, el intestino y las plaquetas. El parecoxib no es un analgésico narcótico, por lo que al no competir por receptores opiáceos no se espera que muestre los riesgos de abuso, sedación, estreñimiento o la depresión respiratoria observada (6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO DE REFERENCIA

Los opioides siguen siendo el tratamiento base para el dolor postoperatorio, pero siguen estando bien documentados con importantes efectos adversos colaterales como depresión respiratoria, sedación, disminución en el nivel de conciencia y por lo tanto tienen limitaciones en su uso (2).

Las necesidades para la rehabilitación aguda en pacientes quirúrgicos con temprana movilización y un rápido retorno a la nutrición normal y a la actividad temprana después del procedimiento quirúrgico ambulatorio, en el cual es imposible confiar solo en poderosos opioides para el control del dolor postoperatorio. La práctica médica moderna, por eso, dicta el uso de alternativas, como analgésicos no opioides que reemplacen a estos. (2)

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas reducen efectivamente el dolor después de un amplio rango de cirugías, solo o la combinación de anestésicos locales o analgésicos moderados como el acetaminofen. (8)

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas reducen el dolor y la inflamación, sin embargo, inhibe la acción constituida por las prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica, la función plaquetaria y renal, y la actividad osteoblastica. El reciente descubrimiento de receptores a COX y el descubrimiento de un antagonista receptor específico de COX puede cambiar los roles de estos agentes en el periodo perioperatorio. (8)

El COX-2 primeramente inducible a enzimas que produce una respuesta al dolor y a la inflamación en ausencia de estos estímulos, las concentraciones bajas de COX-2 son encontrados en cerebro, riñones, útero, cartilago y hueso. COX-2 es inducido por citocinas, mitógenos y endotoxinas en células inflamatorias. (8)

La inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 fue propuesta como tratamiento antiinflamatorio y analgésico de inicio, con pocos efectos gastrointestinales comparados con AINES convencionales (9, 10, 11)

Anteriormente conocidas como enzimas inducibles por estímulos inflamatorios, los COX-2 pueden ser producidos en el riñón. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que los efectos reno-cv de estos inhibidores son similares a los AINES, estos efectos influyen retención de Na, K y H₂O así como disminución de la función renal, modesto incremento de la tensión arterial y edema, estos efectos deletéreos son amplificadas en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, algunos estudios sugieren que los COX-2 pueden tener efecto protector renal en algunas enfermedades renales (9).

TESIS COX
FALLA DE CARGA

Los nuevos conceptos en los ya conocidos analgésicos con anterioridad y los más recientes salidos al mercado han traído mejores estrategias para el manejo del dolor en diferentes grupos, como es en la utilización de COX-2 (8).

La sola administración de Parecoxib (COX-2) en dosis usada perioperatoria, no modifico la disposición o la magnitud en el tiempo de los efectos clínicos con el propofol (11).

El Parecoxib disminuyo los requerimientos de opioides en cirugía ginecológica de abdomen bajo, pero no disminuyo los efectos adversos de los opioides en el postoperatorio. (12,13)

En un estudio comparativo de los efectos del parecoxib y el ketorolaco sobre la función plaquetaria en pacientes adolescentes y en adultos se demostró que si bien hay una correlación directa en ambos medicamentos no ha sido probada, ya que pacientes con función plaquetaria disminuida en pacientes que tomaron ketorolaco hay un incremento en el riesgo de sangrado durante la cirugía., a comparación de la utilización de COX-2 como el parecoxib y debido a la ausencia de estos efectos en la agregación plaquetaria (14).

En comparación de la administración intramuscular y la intravenosa de el parecoxib con el ketorolaco se demostró que parecoxib iv e im. provee efectiva analgesia, con la administración de 40 mg de parecoxib con 60 mg de ketorolaco se observo que el parecoxib tenia una más larga duración de acción (15).

El mecanismo de acción del parecoxib es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediadas por la prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa-2. La prostaglandina-endoperoxidasa H, sintetasa es la responsable de la generación de prostaglandinas, se han identificado dos isoformas de esta enzima, la segunda es la enzima que ha demostrado responder al estímulo álgido o de lesión tisular y se ha postulado como la responsable primaria para la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. El parecoxib inhibe tanto las prostaglandinas periféricas y centrales asociadas a dolor, no afectando a los mediadores citoprotectores de los tejidos, estomago, intestino y plaquetas. No es un analgésico narcótico, por lo que al no competir por receptores opiáceos no se espera que muestre los riesgos de abuso, sedación, estreñimiento o la depresión respiratoria observada por otros narcóticos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ La administración de parecoxib a dosis de 40 mg en el preoperatorio, disminuirá los requerimientos de analgésicos y escala de dolor en el postoperatorio?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes que requieren buena analgesia y una rápida recuperación evitaran el uso de narcóticos y efectos secundarios al uso de estos.

Se evitara el uso de medicamentos que interfieran con la coagulación y que provoquen sangrado.

HIPÓTESIS

Si parecoxib inhibe la sensibilización periférica y central al dolor y además evita los efectos adversos de COX-1 entonces los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio y la incidencia de los efectos adversos tendrán que disminuir.

OBJETIVO GENERAL

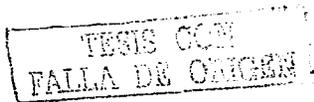
Determinar si el uso de parecoxib en el preoperatorio como analgesia preventiva disminuye los requerimientos de analgésico en el postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ambulatoria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar el consumo de analgésicos durante las primeras 24 hrs. del postoperatorio.

Determinar la escala de dolor.

Determinar los efectos adversos..



METODOS

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO GENERAL

Comparativo
Triple ciego
Experimental
Prospectivo
Longitudinal
Farmacológico fase IV

UNIVERSO

Pacientes ASA I-II sometidas a colecistectomía laparoscópica de 18 a 65 años en el Hospital Gral. Dr. Manuel Gea González..

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiarán 15 pacientes por grupo.

Este tamaño de la muestra se estimó tomando en consideración los siguientes factores:

1. – Una diferencia mínima clínicamente importante en el consumo de analgésicos en el postoperatorio de 35% con respecto al grupo placebo.
2. – Un error tipo I de 5%
3. – Un error tipo II de 20% lo que da una potencia de 80% al estudio.
4. – Variabilidad en el consumo de analgésicos de 20%

SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes ASA I/II
Edad de 18 a 65 años
Sometidos a colecistectomía laparoscópica
Ausencia de enfermedad hepática o alteraciones de la coagulación.
Ausencia de enfermedad cardiovascular
Ausencia de enfermedad renal.
Ausencia de enfermedad inflamatoria del intestino

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Obesidad IMC (>30)
Tabaquismo (+ 2 cigarrillos al día)
Alcoholismo.
Ingesta de medicamentos que alteren la coagulación.
Enfermedades de la coagulación.
Uso de drogas que afecten el sistema nervioso central.
Hipersensibilidad a la sustancia activa.
Reacciones alérgicas a AINES ó COX-2
Enfermedades inflamatorias del intestino.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Sangrado significativo (> 15% del VC)
Complicaciones propias de la cirugía.

VARIABLES

• VARIABLE INDEPENDIENTE DE INTERVENCIÓN

placebo (sol salina 20cc)
parecoxib (40mg diluidos en 20 cc de dilución salina)
sexo (masculino, femenino)
peso (kg)
edad (años)
ASA I-II

VARIABLE DEPENDIENTE

- Eficacia de interés primario
consumo de analgésicos
escala de dolor
recuperación del paciente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Eficacia de interés secundario.

Tiempo para demandar la primera dosis de analgésico.
Satisfacción del paciente.

- Seguridad.

Escala de sedación

Nausea y vomito

Hipotensión y bradicardia

Efecto no esperado que se presente

ORDINAL

Variable dolor

1. - Leve
2. - Moderado
3. - Intenso
4. - Muy intenso

Variable de satisfacción del paciente

1. - No satisfecho
2. - Altamente satisfecho

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CEGAMIENTO

Los tratamientos serán preparados por un investigador que no tomara parte en el manejo y en la evaluación de los pacientes, el medicamento (parecoxib) y el placebo tendrá la misma apariencia, los pacientes que reciban placebo se les administrara solución salina 20cc y parecoxib diluido en 20 cc de solución salina.

MEDICION DE VARIABLES

1. – La escala de dolor serán evaluados por medio de una escala visual análoga de 100mm donde 0= ausencia de dolor y 100= el peor dolor imaginable.
2. – El consumo de analgésicos se determinara cuantificando la cantidad total de acetaminofen (1gr) utilizado en las primeras 24 hrs.
3. – El tiempo para la primera dosis de analgésicos se determinará como el tiempo transcurrido desde el final del procedimiento quirúrgico hasta que el paciente alcance un escores de 30mm o más en el EVA.
4. – El tiempo de apertura ocular y el tiempo de orientación se determinaran como el tiempo transcurrido desde el final de la anestesia hasta que el paciente abra los ojos al ordenárselo y sea capaz de dar su nombre y fecha de nacimiento correctamente.
5. – La satisfacción del paciente con la analgesia será evaluada por medio de una escala visual de 100 mm donde 0= no satisfecho y 100= altamente satisfecho.
6. – náusea, vomito y otros efectos adversos se determinaran directamente a través de un cuestionario.

TESIS CON
FALLA DE CUBRER

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS A UTILIZAR.

1. -Consentimiento informado.
2. -Asignamiento aleatorio. Se agruparan en 3 grupos los cuales constara cada uno de 15 pacientes.
El grupo A se le administrara 15 minutos antes de la cirugía parecoxib 40 mg IV y 15 minutos antes de terminar la cirugía placebo IV.
El grupo B se le administrara 15 minutos antes de la cirugía placebo IV y 15 minutos antes de terminar la cirugía parecoxib 40 mg IV
El grupo C se le administrara 15 minutos antes de la cirugía placebo IV y 15 minutos antes de terminar la cirugía placebo IV.
Tanto el parecoxib como el placebo tendrán las mismas características en jeringas de 20cc y se administraran IV.
3. -premedicación con ranitidina 50 mg IV, metoclopramida 10 mg IV., dexametazona 8 mg IV, midazolam 1 mg IV.
4. - monitoreo con ECG, presión arterial no invasiva, oximetría, capnografía y temperatura.
5. - Administración de solución Hartman 10 ml/kg.
6. - Determinación de signos basales y escores de sedación.
7. - Preoxigenación del paciente
8. - Inducción IV para manejo con ATIV.
Fentanil a 2mcg/Kg
Rocuronio a 300 mcg/Kg.
Propofol a 2mg/Kg
9. - intubación orotraqueal con tubo endotraqueal de calibre correspondiente al paciente.
10. - mantenimiento
Fentanil a 1.5mcg/kg/hr
Propofol a 200 mg/kg/min. Por 30 min. , 160 mg/kg/min. por 10 min., 120 mg/kg/min.
11. - En el postoperatorio en recuperación monitoreo de signos vitales, escala de sedación y dolor cada 30 minutos.
12. - Aplicación de fentanil en bolos de 0.5 mcg / kg iv en caso de escala de dolor de moderado a intenso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. – Una vez dada de alta de recuperación se controlara el dolor con acetaminofen 1gr a demanda.
14. – Evaluación de dolor y consumo de analgésicos cada 30 min. posterior a la cirugía dentro de las primeras 4 hrs. del postoperatorio y posteriormente a las 12 y 24 hrs.
15. – **Todos los pacientes de todos los grupos se les manejara posterior a la cirugía el dolor a base de fentanil a 50mcg/kg de una escala de dolor de moderado a insoportable.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, de acuerdo a las disposiciones del artículo núm. 17 categoría III en la que se fundamenta la investigación con riesgo mayor al mínimo.

Así también el presente protocolo fue apegado a los lineamientos establecidos en la convención de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

Este estudio se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizó hasta que fue aprobado por el Comité Local de Investigaciones.

Por último se contó con el consentimiento informado de los pacientes que ingresaron al grupo de estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La escala de dolor serán analizados por análisis de varianza no paramétrico. El consumo de analgésicos será analizado por ANOVA. El tiempo para la primera demanda de analgésico será analizada por medio de curvas de supervivencia de KAPLAN-MEIER. El método de SIMON Y LEE será utilizado para calcular los intervalos de confianza de 95% para el tiempo mediano y la prueba de rangos logarítmicos (LOG RANK TEST) será utilizada para determinar las diferencias en el tiempo para la primera dosis de analgésico entre los grupos de tratamiento. Los valores se expresarán como la mediana y rango intercuartil o la media y su desviación estándar. Un valor de probabilidad menor de 0.05 será considerado como estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y RECURSOS

RECURSOS

HUMANOS:

INVESTIGADOR RESPONSABLE. DR .GUSTAVO LUGO GOYTIA, actividad asignada en el manejo transanestésico y registro de los datos en estudio. Con promedio de 30 hrs. Por semana.

INVESTIGADOR PRINCIPAL. DRA ZORAIDA IRENE MARTINEZ QUIROZ actividad asignada en el manejo transanestesico y registro de las variables en estudio, con disponibilidad de tiempo que dure el estudio.

INVESTIGADOR ASOCIADO. DR HECTOR LUIS VALLEJO MORA actividad principal seleccionar y explicar a los pacientes la naturaleza del estudio, obtener la firma en la hoja de consentimiento informado y por ultimo administración del medicamento del grupo correspondiente.

Además de los recursos del departamento de anestesiología del Hospital general Dr. Manuel Gea González que son utilizados en forma rutinaria para el manejo de estos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIALES

- Maquina de anestesia marca Datex-Ohmeda.
- Monitor Datex con registro Tensión arterial, FC, SaO2, EKG. TNM.
- Caja de anestesia con sus aditamentos
- Soluciones de Ringer Lactato de 500cc.
- HAES estéril al 10% 500cc.
- Solución CINA al 0.9% de 500cc.
- Equipos de venoclisis.
- Punzocat #16,22.
- Llaves de tres vías y extensiones para venoclisis.
- Bombas de infusión continua marca Graseby 3500.
- Jeringas de 50 cc prellenadas para TCI.
- Telas adhesivas y micropore.
- Electrodos para cables del sensor de EKG y TNM.
- Jeringas de 5, 10 y 20 ml.
- Sobres opacos de papel.

MEDICAMENTOS

- Ranitidina
- Metoclopramida
- Dexametazona
- Midazolam
- Propofol
- Fentanyl
- Rocuronio
- Parecoxib

FINANCIEROS

- Recursos del departamento de anestesiología del Hospital general Dr. Manuel Gea González S.S.A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL AÑO 2002.

MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN						↗						
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO						↗						
CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN							↗	↗	↗			
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS										↗		
ELABORACIÓN DEL INFORME TÉCNICO FINAL											↗	
DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS												↗

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____
 REGISTRO _____
 SEXO _____ EDAD _____
 PISO _____ TALLA _____
 ASA _____ NUM.PAC. _____
 DIAGNOSTICO _____
 CIRUGIA _____
 SANGRADO _____

DUR. ANESTESIA: _____ MIN
 TAO: _____ MIN TO _____ MIN
 CONSUMO TOTAL DE FENTANIL _____ mcg/kg
 CONSUMO TOTAL DE PROPOFOL _____ mg
 ALDRETE SALIR DE SALA _____
 TIEMPO DE CRITERIO DE ALTA _____ min
 NAUSEA: _____ VOMITO _____ PRURITO _____
 DOLOR (EVA) _____
 ANALGÉSICOS: _____

TIEMPO	TA	FC	SaO2	ETCO2/FR	EVENTOS
BASAL					
1 MIN					
3 MIN					
5 MIN					
10 MIN					
15 MIN					
30 MIN					
60 MIN					
90 MIN					
120 MIN					
150 MIN					
180 MIN					
210 MIN					
240 MIN					
270 MIN					
300 MIN					
12HRS					
24 HRS					

TIEMPO	EVA-EVERA	NAUSEA-VOMITO	ALDRETE-CAMRON	TA/FC	FR/SAO2	MEDICAMENTOS
INGRESO						
30						
60						
120						
180						
240						
360						

EVALUACIÓN 24HRS. RECUERDO: SI _____ NO _____ DOLOR _____ CONSUMO _____
 ANALGÉSICOS _____
 ACTIVIDAD OPINIÓN: _____
 EXCELENTE _____ BUENA _____ REGULAR _____ MALA _____
 COMENTARIOS _____

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

Titulo del estudio: eficacia del Parecoxib como analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ambulatoria.

Propósito del estudio: disminuir los requerimientos de narcóticos y analgésicos en el postoperatorio, como los efectos adversos de estos en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ambulatoria.

Procedimiento: si yo estoy de acuerdo en participar entonces sucederá lo siguiente.

- 1.- yo responderé algunas preguntas sobre mi historia médica lo cual llevará aproximadamente 10 minutos.
- 2.- se canalizará una vena para administración de soluciones y medicamentos., Así como la administración de un medicamento que se llama Parecoxib con la finalidad de evitar dolor postoperatorio 15 minutos antes de la cirugía.
- 3.- se registrará en forma continua la actividad de mi corazón por medio de un aparato especial así como la saturación de oxígeno, y la presión arterial, estos procedimientos no producen molestias y se utilizan con la finalidad de brindar una mayor seguridad durante el procedimiento.
- 4.- se me colocará boca arriba y se colocaran los brazos a los lados en unas tablas para evitar que se caigan.
- 5.- se administraran medicamentos por la venoclisis que tienen el nombre de fentanil, rocuronio y propofol, los cuales permitirán que me duerma para evitar que sienta a la colocación de una sonda endotraqueal para el apoyo ventilatorio que requiero en el transoperatorio oxigenándome de forma adecuada.
- 6.- la probabilidad de que se presente alguna complicación es pequeña, y en caso de que esto suceda, éstas pueden ser: náuseas, vómito, hipotensión y bradicardia.
- 7.- al término de la cirugía y la emersión adecuada de la anestesia, cuando respire por sí mismo, y degluta la saliva se me retirará el tubo endotraqueal sin complicaciones.

La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos, investigadores, excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada única y exclusivamente con propósitos de investigación.

TESIS DE GRADUACIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACIA DE QUÍMICA

El investigador la Dra. . Zoraida I. Martínez Quiroz ha platicado la información conmigo y se ha ofrecido a responder mis preguntas, en caso de que me surgieran mas preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio, o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se me brinde.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio. Se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

Nombre del paciente: _____

Firma: _____

Nombre del investigador. Dra. Zoraida I. Martínez Quiroz. _____

Nombre del testigo _____

Firma _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla número I, no se observan diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, peso, talla y el estado físico en cuanto al ASA.

De los 45 pacientes se excluyeron 4 pacientes, 2 del grupo A y 2 del grupo B. Un paciente del grupo A, presentó piocolecisto y otro broncoespasmo. En el grupo B de los pacientes que se excluyeron uno fue por piocolecisto y el otro recibió en forma equivocada medicamento analgésico no contemplado en el protocolo.

Con respecto a la duración de la anestesia y la cirugía solo se observó un aumento discreto en el grupo C, pero este no fue significativo. ($p = 0.314$).

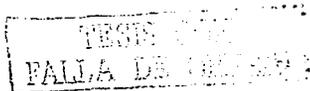
En referencia al tiempo de apertura ocular y tiempo de orientación no se aprecia diferencia significativa. ($p = 0.421$).

El gráfico número 1 se muestra el consumo de Fentanil en las primeras 4 hrs. de postoperatorio, se observó un discreto aumento en el grupo B con respecto a los grupos A y C, sin embargo la diferencia no fue significativa. ($p = 0.251$).

La gráfica 2 muestra el consumo de paracetamol en las primeras 24 hrs. los requerimientos fueron similares en los tres grupos. ($p = 0.612$).

Con respecto a la escala de dolor postoperatorio no fueron diferentes estadísticamente en los tres grupos. En todos los pacientes se observó un dolor de leve a moderado (gráfico 3) únicamente 2 pacientes, refirieron dolor intenso en las primeras 24 hrs., uno del grupo B y otro del grupo C (gráfico 4). ($p = 0.761$).

La opinión de los pacientes con respecto al grado de satisfacción con el manejo anestésico se muestra en la gráfica 5. Como puede observarse todos dieron una calificación entre excelente y buena, no hubo ningún paciente que diera una calificación no satisfactoria.

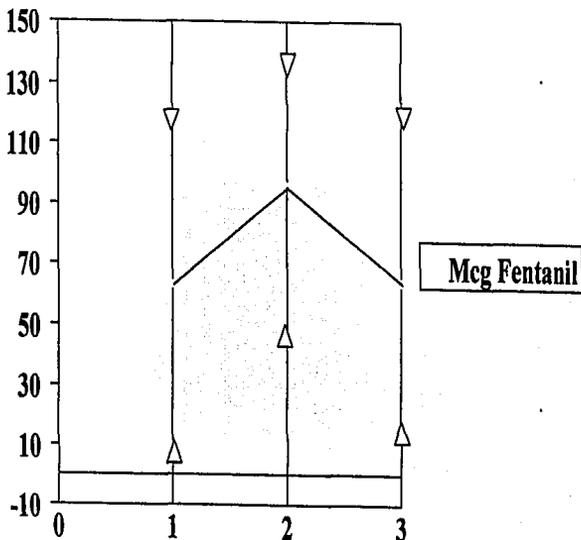


VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
EDAD	41 +- 14	42 +- 15	50 +- 10
SEXO (M/F)	2 / 12	4 / 10	3 / 11
PESO	70 +- 13	73 +- 14	66 +- 10
TALLA	159 +- 8	162 +- 9	156 +- 7
ASA (I/II)	7/7	5/11	5/11
DURACION ANESTESIA	83 +- 24	86 +- 23	105 +- 41
DURACION CIRUGIA	63 +- 21	72 +- 23	86 +- 37
SANGRADO	32 +- 10	34 +- 12	40 +- 24
CONCENTRACION FENTANIL	279 +- 79	328 +- 102	316 +- 55.5
TAO	8.4 +- 6.1	8.5 +- 6.5	10.5 +- 4.9
TO	17.1 +- 8	17.5 +- 8.4	21 +- 7.9

TESIS CON
 FALLA DE CALIDAD

TABLA I

CONSUMO DE FENTANIL EN PRIMERAS 4 HRS DE POSTOPERATORIO



GRUPO A 63+-57

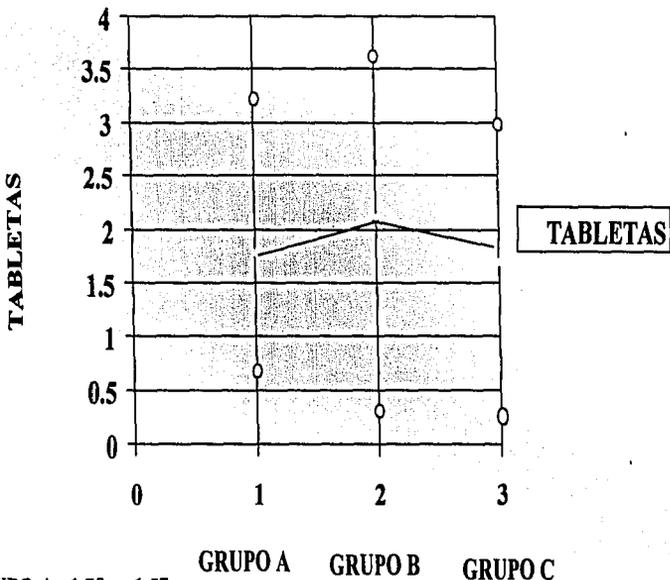
GRUPO B 96+-43

GRUPO C 64+-52

GRAFICO I

TESIS CON
 FALTA DE ORIENTACION

CONSUMO DE PARACETAMOL (TABLETAS) EN 24 HRS



GRUPO A 1.78 +1.57

GRUPO B 2.1 +1.6

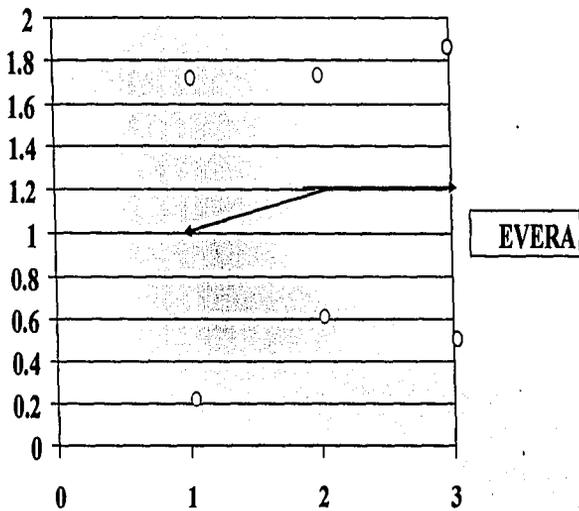
GRUPO C 1.7 +1.3

GRAFICO 2

ESTA TESIS NO SE
EN LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ESCALA DE DOLOR EN LAS PRIMERAS 24 HRS



TESIS CON
 FALTA DE ORDEN

GRUPO A 1 +/- .7
 GRUPO B 1.2 +/- .5
 GRUPO C 1.2 +/- .6

GRAFICO 3

PORCENTAJE PACIENTES CON DOLOR INTENSO EN POSTOPERATORIO

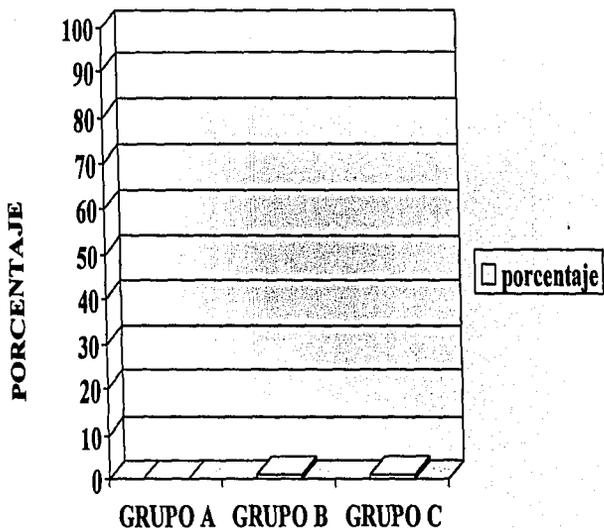


GRAFICO 4

GRUPO A 0/14

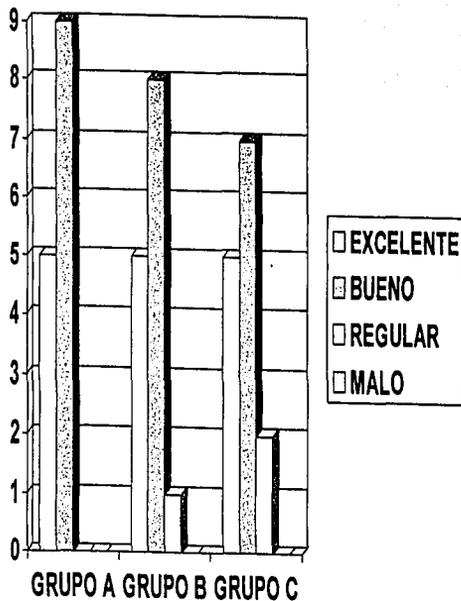
GRUPO B 1/14

GRUPO C 1/14

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

APRECIACION DEL PACIENTE

NUMERO DE
PACIENTES



GRUPO	EXCELENTE	BUENO	REGULAR	MALO
A	0	9	5	0
B	0	8	5	1
C	0	7	5	2

GRAFICO 5

TESIS CON
 FALTA DE ORIENTACION

DISCUSION

Los resultados de este estudio sugieren que la eficacia en la administración preoperatorio vs. Administración postoperatoria de parecoxib sobre la escala de dolor y los requerimientos de analgésico en el postoperatorio. Los resultados demostraron que tanto la administración pre y postoperatoria de parecoxib no tuvieron efecto sobre estos parámetros al ser comparados contra el grupo placebo.

El concepto de analgesia preventiva fue formulado por Crile a comienzos del siglo pasado. Se basa en experimentos científicos que demuestran que la intervención analgésica previa a un estímulo nocivo puede reducir o incluso evitar, el dolor subsecuente, simplificando su tratamiento.

El sistema del dolor hay receptores llamados nociceptores que se encuentran en la periferia del sistema nervioso y detectan y filtran la intensidad y el tipo de estímulo.

Los estímulos intensos o prolongados en presencia de daño tisular o inflamación pueden bajar el umbral de activación de los nociceptores aferentes primarios.

La sensibilización periférica es mediada por sustancias químicas que activan a los nociceptores y estos mediadores del dolor incluyen iones K e hidrogeno, serotonina de las plaquetas, histamina de mastocitos, bradicinina y metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas y leucotrienos (4-5).

En la sensibilización periférica se demostró en algunos estudios que los cambios en la sensibilidad al dolor, no eran causados por la entrada de información periférica generada por la lesión o la sensibilización periférica de nociceptores, sino el resultado de un cambio en la sensibilidad de las neuronas de la propia medula espinal y esto se conoce como sensibilización central.

En la literatura actual no existen estudios que comparen la analgesia preventiva y la analgesia postoperatoria con parecoxib en colecistectomía laparoscópica. Al igual que aun no se ha demostrado que la analgesia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

preventiva sea eficaz en humanos a diferencia de animales en los cuales se bloque la sensibilización central al estímulo previamente ocasionado (Melzack R, 1990).

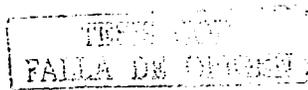
Como señala Mc Quay, existen confusiones en las investigaciones clínicas que se realicen sobre la analgesia preventiva; las que se observan con mayor frecuencia son; en primer lugar la definición del término analgesia preventiva y, en segundo lugar, la demostración de la eficacia de un método propuesto como analgesia preventiva. Para que la investigación tenga validez, los estudios deben incluir la comparación de ésta misma técnica antes y después de la incisión quirúrgica.

En este sentido, el estudio tiene el diseño apropiado para tratar de establecer un efecto analgésico preventivo para parecoxib ya que se esperaría que la administración previa al estímulo nociceptivo será capaz de inhibir la sensibilización periférica y / o central. El hecho de no haber encontrado este efecto previo puede estar en relación a varios factores : 1) una potencia inadecuada del medicamento, 2) un bloqueo muy selectivo dejando activo otros receptores implicados en el proceso de sensibilización central y / o periférica, 3) que las concentraciones alcanzadas no hubieran sido suficientes para producir un bloqueo amplio de los receptores farmacológicos , 4) la persistencia de los impulsos nociceptivo a partir de la herida quirúrgica lo que promueve la sensibilización una vez que la concentraciones de parecoxib se encuentren por abajo del umbral terapéutico.

Estudios previos en 1998 Grass vio que la administración preventiva de opioides solo o con ketamina neuroaxial demostró que presentaba ventajas significativas sobre su administración postincisional en humanos. (16).

En 1999 Niv realizó varios estudios clínicos en humanos no encontrando diferencias en el dolor postoperatorio con el tratamiento preincisionales y postincisionales. (2)

En referencia en estudios animales en 1986 Woolf y Wall vieron que la sensibilización central inducida por cirugía se divide en dos fases, incisional e inflamatoria (reacción de daño tisular), por lo que una de sus conclusiones sugieren que el papel desempeñado de la lesión inflamatoria tenga un rol dominante, ya que la protección antinociceptiva que proporciona el tratamiento preventivo dentro del periodo postoperatorio cubre a la fase inflamatoria. (2).



En resumen, los resultados mostraron que la administración preincisional de parecoxib no disminuyó los requerimientos analgésicos ni la escala de dolor postoperatoria en comparación a su administración postincisional o placebo. Lo anterior sugiere que parecoxib no es efectivo para analgesia preventiva en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica ambulatoria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1.- David Bomsook Alyssa. Lebel: Tratamiento del dolor. Masachusset General Hospital. Edit. Hosp.. Marvan.
- 2.- Igor Kissin M:D: Ph. D. Richard B. Weiskopf. Preemptive Analgesia. Anesthesiology vol 93. number 4 october 2000.
- 3.- Barash. Cullen : Anestesia Clinica . 3era edición.. Mc Graw-Hill. Interamericana . 1997. pp 1537 a 1574.
- 4.- Cohen MI, 1998; Iman Se, 1994.
- 5.- Ronald D. Millar: Anestesia . 4ta edición. Vol 2. Harcourt-Brace. 1998. pp 2263 a 2276.
- 6.- Pfizer: Monografía Parecoxib. 2002.
- 7.- Ian Power Bsc (hons), MbChB, MD, FRCA. Stephen Barratt MBBS, Fanzca,: Analgesic agents for the postoperative period. Surgical Clinics of North America. Vol 79. number 2. April 1999.
- 8.- Mark W. Farrar MBBS, FRCA. Jerrold Lerman Basc. MD.: Novel concepts for analgesia in pediatric surgical patients ciclo-oxygenase-2 inhibitors, alfa 2-agonista and opioides. Anesthesiology Clinics of North America. Volumen 20, number 1. march 2002.
- 9.- Radko Komers MD, PhD. Sharon Anderson MD. : Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. American Journal of Kidney Diseases. Volumen 38. number 6. december 2001.
- 10.- Brater DC: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function. Focus on cyclooxygenase 2 selective inhibition. Am J Med 107:S65-S71,1999.
- 11.- Ibrahim A: Park S, Feldman J, Karim, Kharasch Ed. : Effects of parecoxib a parenteral Cox-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Anesthesiology 1 Jan 2002. 96 (1.88:95).

TRAB. CUC
FAC. DE CUC

- 12.- Jun Tang, MD. Shitong Li, MD: Effect of parecoxib a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* . volumen 96, number 6, june 2002.
- 13.- Gretchen Henkel. :Parecoxib evaluated for opioide-sparing and pain relief effects after mayor. *Gynecology Surgery*. *Anesthesiology*. Volumen 96, number 5, june 2002.
- 14.- Robert J. Noveck, Asis Laurent: Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest* 2001, 21 (7), 465-476.
- 15.- Stephan E. Daniels, Do. Evie H. Grossman, BS: A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered Parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral Surgery pain model. *Clinical Therapeutics*. Vol 23, number 7, 2001.
- 16.- Evelyne Celerier Ph. D. Cyril Rivat B.S: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology*. Vol. 92. number 2. february 2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN