



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DR ERNESTO RAMOS BOURS**

**T E S I S**

**“EFICACIA DE LA KETAMINA Y DEXMEDETOMIDINA COMO ADYUVANTES EN  
LA PREMEDICACIÓN PARA LA DISMINUCIÓN DE REQUERIMIENTO DE  
OPIOIDE EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Ana Gabriela Bojórquez Martínez**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: ROGELIO RODARTE ARELLANO**

Hospital General del Estado de Sonora

**COMITÉ TUTOR: SANDRA SARHAÍ MONTERO LÓPEZ**

Hospital General de Guaymas

**NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS**

Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora

**ALEJANDRA ROCHA RODRÍGUEZ**

Hospital General de Navojoa

**Hermosillo Sonora; julio 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS  
FORMATO CIC04 -VOTO APROBATORIO DEL COMITÉ DE TESIS**

Hermosillo Sonora a 23 de abril del 2020

**DR. JORGE RUBÉN BEJAR CORNEJO  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN; HOSPITAL GENERAL DEL  
ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS**

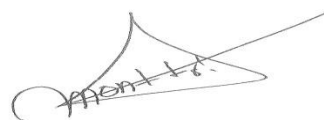
**At'n: COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Por medio de la presente hacemos constar que hemos revisado el trabajo del médico residente de **tercer año: Ana Gabriela Bojórquez Martínez** de la especialidad de **Anestesiología**. Una vez revisado el trabajo y tras la evaluación del proyecto por medio de seminarios hemos decidido emitir nuestro **voto aprobatorio** para que el sustentante presente su investigación en su defensa de examen y pueda continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista.



---

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS  
Rogelio Rodarte Arellano  
Hospital General del Estado de Sonora**



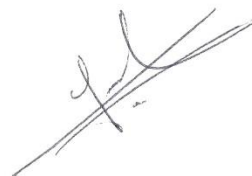
---

**Asesor de tesis  
Sandra Sarhaí Montero López  
Hospital General de Guaymas**



---

**Asesor de tesis  
Nohelia Guadalupe Pacheco Hoyos  
Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora**



---

**Asesor de tesis  
Alejandra Rocha Rodríguez  
Hospital General del Estado de Sonora**

### LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **ANA GABRIELA BOJÓRQUEZ MARTÍNEZ**, cuyo título es: "EFICACIA DE LA KETAMINA Y DEXMETOMETIDINA COMO ADYUVANTES EN LA PREMEDICACIÓN PARA LA DISMINUCIÓN DE REQUERIMIENTO DE OPIOIDE EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México durante el año 2020 que incluyen la aprobación de tesis, trabajos de revisión o casos clínicos. El trabajo fue concluido durante el mes de julio de 2020 y fue aprobado por su comité revisor y por el Comité de Investigación del Hospital General Dr. Ernesto Ramos Bours. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor del trabajo.

ATENTAMENTE



**DR. CARLOS GABRIEL GONZÁLEZ BECUAR**  
SUBJEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA



**M en C. NOHELIA G. PACHECO**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

C.c.p Archivo



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme forjarme como médico especialista y formar parte de ella.

A la Secretaría de Salud por haberme brindado el apoyo económico durante la formación de mi especialidad y permitirme culminarla. Principalmente al Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” que se ha convertido en mi segundo hogar en los últimos tres años y que ha hecho posible la realización de este trabajo.

Agradezco al Doctor Rogelio Rodarte por su apoyo incondicional, por darme la dirección y la enseñanza lo largo de este proyecto.

A la Dra. Sandra Sarhaí Montero López por su disponibilidad e interés en la elaboración de éste.

A la M. en C. Nohelia Gpe. Pacheco Hoyos por su esfuerzo y paciencia en ayudarme durante este trabajo.

A la Dra. Alejandra Rocha Rodríguez por su confianza, sus enseñanzas y consejos durante los últimos dos años de la carrera, y ahora como asesora de tesis.

A mis compañeros y amigos de residencia, quienes me permitieron tener días de aprendizaje y momentos de risas inolvidables durante estos tres años de especialización, los llevaré en mi corazón siempre.

Y por último, pero no menos importante, a mi familia, quienes son el pilar en mi vida. A mi madre por su ejemplo de dedicación y esfuerzo, y a mi padre por hacer la disciplina una de las principales herramientas en mi formación.



*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.”*

- Mahama Gandhi

## ÍNDICE

RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
<b>OBJETIVOS</b> .....	17
OBJETIVO GENERAL: .....	17
OBJETIVOS PARTICULARES:.....	17
HIPÓTESIS CIENTÍFICA .....	18
MARCO TEÓRICO.....	19
Generalidades de la colecistectomía laparoscópica.....	19
Cambios hemodinámicos de colecistectomía laparoscópica.....	20
Analgesia Perioperatoria en Colecistectomía Laparoscópica.....	24
Características Farmacológicas de la Dexmedetomidina.....	27
Beneficio de la Dexmedetomidina en la colecistectomía laparoscópica.....	28
Beneficio de la Ketamina en Colecistectomía Laparoscópica .....	32
MATERIALES Y MÉTODO.....	33
<b>Diseño del estudio</b> .....	33
<b>Población y periodo de estudio</b> .....	33
<b>Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra</b> .....	33
Se trabajó con un muestrwo del tipo no probabilístico de 30 pacientes en total. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 20 para el grupo control y10 para el grupo experimental. ....	33
<b>Criterios de selección</b> .....	33
<b>Descripción metodológica del estudio</b> .....	34
<b>Categorización de las variables según la metodología</b> .....	35
<b>Análisis de datos</b> .....	36
<b>Recursos empleados</b> .....	36
Aspectos éticos de la investigación.....	37
LITERATURA CITADA.....	47
ANEXOS.....	52





## RESUMEN

**Introducción:** La colecistectomía laparoscópica es el método de elección para la enfermedad de la vesícula biliar. La técnica reduce el dolor postoperatorio, disminuye la necesidad de analgesia postoperatoria, acorta la estancia hospitalaria de una semana a menos de veinticuatro horas y devuelve al paciente a la actividad completa en una semana. Ésta involucra procedimientos como la laringoscopia, intubación traqueal, neumoperitoneo y extubación que resultan eventos críticos desencadenando estimulación simpática severa. El manejo de la anestesia general balanceada en la actualidad se lleva a cabo con base al predominio de opioides, a pesar de estudios recientes datan sus efectos secundarios en el perioperatorio, postoperatorio inmediato y a largo plazo. Se proponen dos medicamentos en la premedicación para disminuir el requerimiento de opioides en el perioperatorio.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la combinación de Ketamina y Dexmedetomidina a dosis analgésicas, administrados en la preinducción, para llevar a cabo la colecistectomía laparoscópica con reducción de narcótico.

**Material y métodos:** El estudio es un ensayo clínico prospectivo, correlacional con una población de pacientes de sexo indistinto, con estado físico ASA I – III de entre 18 y 73 años con un IMC < 40 kg/m<sup>2</sup> sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva. El total de pacientes se dividió en dos grupos, el primero recibió premedicación con midazolam 2 mg IV y en la preinducción se administró Ketamina 12.5 mg IV y Dexmedetomidina 0.3 µg IV, el segundo grupo solo se administró midazolam 2 mg IV. Bajo Anestesia General Balanceada se valoraron los cambios hemodinámicos, el total de opioide requerido y el despertar del paciente.

**Conclusión:** La premedicación de ketamina y dexmedetomidina en dosis subanalgésicas en pacientes ASA I-III sometidos a colecistectomía laparoscópica disminuyó el consumo de opioides en el transoperatorio además de brindar una estabilidad hemodinámica con menor uso de agentes vasoactivos.

## **INTRODUCCIÓN**

La colecistectomía laparoscópica es el método de elección para la enfermedad de la vesícula biliar. La técnica reduce el dolor postoperatorio, disminuye la necesidad de analgesia postoperatoria, acorta la estancia hospitalaria de una semana a menos de veinticuatro horas y devuelve al paciente a la actividad completa en una semana, en comparación con un mes después de la colecistectomía abierta. Esta también proporciona menor cicatriz y una mayor satisfacción del paciente en comparación con la colecistectomía abierta (Farran, 2020).

La colecistectomía laparoscópica involucra procedimientos como la laringoscopia, intubación traqueal, neumoperitoneo y extubación que resultan eventos críticos desencadenando estimulación simpática severa. El método anestésico de elección es la anestesia general balanceada ya que permite al anesthesiólogo un control adecuado de la función respiratoria y modificación de los parámetros ventilatorios en relación a las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que pudieran presentarse en el perioperatorio (Rascón-Martínez, 2016).

El manejo de la anestesia general balanceada en la actualidad se lleva a cabo con base al predominio de opioides, a pesar de estudios recientes datan sus efectos secundarios en el perioperatorio, postoperatorio inmediato y a largo plazo. Los efectos secundarios establecidos que alargan la estancia intrahospitalaria son náuseas y vómitos postoperatorios, necesidad de más dosis postoperatorias, hiperalgesia, prurito, entre otras. El centro para el control de enfermedades ahora recomienda encarecidamente el uso de analgesia multimodal y enfoques multidisciplinarios basados en las necesidades individuales de los pacientes (Kaye, 2020).

Investigaciones sobre medicamentos como la dexmedetomidina, un imidazol con afinidad a los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, han demostrado reducir delirium y agitación, menor depresión respiratoria y mejores efectos cardiovasculares en comparación a los opioides. La dexmedetomidina intravenosa ha sido ampliamente evaluada en los últimos años por su eficacia para mejorar la estabilidad hemodinámica perioperatoria y analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica (Farran, 2020).

La ketamina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que también se ha utilizado cada vez más como parte de la técnica de anestesia multimodal en el periodo perioperatorio. Las dosis de  $<1$  mg/kg juegan un papel importante en el dolor agudo y crónico postoperatorio. Los datos reportan que al administrarse como adyuvante reduce hasta el 40% de requerimiento de opioide (Zhu, 2017).

En la era de la cirugía laparoscópica, las técnicas analgésicas que no aumentan la incidencia de resultados adversos postoperatorios y son seguras y rentables, facilitan la deambulación temprana. Los beneficios financieros de la cirugía ambulatoria están ya bien establecidos. Las técnicas de analgesia multimodales en el periodo perioperatorio son objetivos importantes para lograr una mejor atención al paciente y una mejor relación costo-beneficio (Tharakan,2015). El presente trabajo de tesis tiene como principal objetivo evaluar la eficacia de la combinación de Ketamina y Dexmedetomidina a dosis analgésicas administrados en la preinducción en pacientes del Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” para llevar a cabo la colecistectomía laparoscópica con reducción de opioide. La importancia de estudiar este tema radica en elevar la calidad de las prestaciones médicas hospitalarias, reforzar los campos de la enseñanza de la medicina y al

ser éste un hospital-escuela, beneficia a los médicos a incorporarse a la función docente y oportunidades al residente de anestesiología para elaborar nuevos protocolos médicos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los procedimientos quirúrgicos de corta duración realizados bajo anestesia general, es imprescindible garantizar un buen control hemodinámico durante el período intraoperatorio y una extubación temprana suave para maximizar la utilización del tiempo en el quirófano y mejorar la recuperación postoperatoria del paciente (Tolan, 2017). El neumoperitoneo producido durante la colecistectomía laparoscópica presenta al anesthesiólogo una situación desafiante única de estimulación nerviosa simpática alta como resultado del estiramiento de la pared abdominal. La estimulación simpática conlleva a cambios hemodinámicos importantes que son cruciales de tratar mediante una adecuada analgesia multimodal, ya que determinan la morbilidad perioperatoria del paciente, dolor postoperatorio, duración en unidad de cuidados postanestésicos y alta del paciente (Tolan, 2017).

La propuesta incluye opioides, alpha-2 agonistas como la dexmedetomidina, anestésicos locales y antagonistas del receptor NMDA como la ketamina. El sinergismo ofrece ciertas ventajas como recuperación más rápida, la relación concentración- efecto se intensifica con la sinergia por lo cual pequeñas disminuciones en la concentración del fármaco conducen a mayores disminuciones en el efecto del fármaco, acelerando el proceso pasivo de emergencia anestésica (Porter, 2019).

La estandarización y consistencia son importantes cuando se implementa una analgesia multimodal para una cirugía en particular. La estandarización basada en evidencia permite que los pacientes reciban el mejor tratamiento posible. La flexibilidad con los protocolos también se necesita para perfeccionar el manejo del dolor perioperatorio y

postoperatorio del paciente, y los medicamentos alternativos deben ser propuestos tomando en cuenta alergias, comorbilidad y preferencias (Murad, 2017).

Estos datos conllevan a la pregunta: ¿Es eficaz la premedicación con Ketamina y Dexmedetomidina en dosis subanalgésicas para disminuir el consumo de opioides conservando estabilidad hemodinámica, en Colecistectomías Laparoscópicas?

## JUSTIFICACIÓN

La anestesia general balanceada comúnmente se llevaba a cabo con el uso predominante de opioides en el perioperatorio y manejo agudo del dolor postoperatorio. El concepto de anestesia general multimodal se ha introducido en los últimos años e incluye más fármacos que se dirigen a diferentes circuitos neuroanatómicos en el dominio del manejo del dolor agudo (Atkinson, 2017).

El papel de la ketamina en los protocolos de recuperación mejorada (ERP) ha sido bien descrito en la literatura. Existe evidencia de que la ketamina ayuda a atenuar la sensibilización central y la hiperalgesia, reduciendo así la tolerancia a los opioides y haciéndola efectiva para reducir el dolor postoperatorio. Los anestesiólogos tienen como objetivo proporcionar analgesia multimodal a través de complementos farmacológicos parenterales y enterales y alternativas a los opioides (Dibridge, 2020).

La dexmedetomidina reduce la respuesta hemodinámica inducida por el neumoperitoneo en la colecistectomía laparoscópica. La frecuencia cardíaca y la presión arterial media en todos los tiempos de la cirugía con dosis de bolo inicial a 1 mcg/kg se reducen en comparación del grupo control. Los efectos secundarios observados como hipotensión y bradicardia son leves los cuales no requieren ninguna intervención activa, por lo que se pueden utilizar de manera segura en el perioperatorio (Chilkoti, 2020).

El concepto de analgesia multimodal no implica el abandono completo de opioides intraoperatorios, si no un complemento farmacológico más selectivo que aumenta la sinergia y disminuye la exposición total de opioides. Este enfoque reduce los efectos adversos de los



opioides relacionados con las dosis perioperatoriamente y el impacto en el postoperatorio de abuso de opioides (Emery N., 2018).

Esta estrategia propone el uso de medicamentos adyuvantes como la dexmedetomidina y ketamina como parte de la analgesia multimodal en la colecistectomía laparoscópica para la disminución de consumo de opioide en el perioperatorio. La implementación del uso de estos medicamentos mejoraría la optimización de recursos y la elaboración de un protocolo estandarizado (Emery N., 2018).

El uso de protocolos ayuda a los proveedores de la salud a dar una atención correcta, oportuna y con la optimización de recursos. La implementación de estos proporciona un estándar acordado localmente con el cual los médicos pueden trabajar y ser auditados. El estudio para llevarlos a cabo puede delinear algoritmos estándar de diagnóstico y tratamiento, permitiendo al personal ejercer y desarrollar sus habilidades profesionales identificando y justificando excepciones apropiadas, lidiando con ellos y discutiéndolos entre los médicos dentro de un mismo hospital (Kredo, 2016).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Evaluar la eficacia de la combinación de Ketamina y Dexmedetomidina a dosis analgésicas, administrados en la preinducción, para llevar a cabo la colecistectomía laparoscópica con reducción de narcótico.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Valorar la frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) en pacientes antes de la premedicación.
- Valorar la FC y TA a los 10 min del neumoperitoneo y posteriormente cada 30 min en pacientes con y sin premedicación con Dexmedetomidina y Ketamina.
- Cuantificar el consumo de opioide requerido durante la colecistectomía laparoscópica en pacientes con y sin premedicación.
- Evaluar la Escala Visual Análoga a manera cuantitativa al término del evento anestésico.

## **HIPÓTESIS CIENTÍFICA**

Se espera encontrar que la administración de Ketamina y Dexmedetomidina a dosis subanalgésicas en la premedicación disminuirá los requerimientos de opioide en la colecistectomía laparoscópica, preservando la estabilidad hemodinámica.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades de la colecistectomía laparoscópica**

La colecistectomía es el tratamiento habitual para la colelitiasis sintomática, ésta consiste en extirpar quirúrgicamente la vesícula biliar separándola de manera segura de su perfusión, del hígado y del colédoco. Su abordaje puede realizarse tanto abierto como laparoscópico, siendo este último el más utilizado por sus beneficios en cuanto al dolor postoperatorio y trauma quirúrgico, recuperación más temprana del paciente, menor estancia hospitalaria, disminución en cuanto complicaciones postoperatorias, entre otros (Menéndez-Sánchez, 2019).

Los adultos en los países industrializados del 10-15% tienen colelitiasis dentro de los cuales el 20% desarrollará la clínica caracterizada siendo el dolor el principal síntoma. La controversia continúa en la actualidad, de cuando es el momento adecuado para realizar colecistectomía en pacientes con colecistitis aguda, esto dependerá principalmente de la clínica del paciente, condiciones hospitalarias y la experiencia quirúrgica (Menéndez-Sánchez, 2019).

En 1987 el ginecólogo francés Phillips Mouret realizó la primera colecistectomía laparoscópica en Francia, que después sirvió de inspiración a los cirujanos franceses Perissat y Dubois quienes terminaron de desarrollar la técnica para después esparcirla por todo Europa y posteriormente a los Estados Unidos de América. El Dr. Luis Ayala realizó la primera colecistectomía laparoscópica en América Latina, siendo Venezuela el primer país donde se llevó a cabo (Fuertes, 2015).

En México, Gutiérrez y colaboradores ejecutaron la primera colecistectomía laparoscópica y a partir de entonces fue adquiriendo su popularidad. La colecistectomía abierta seguía siendo un procedimiento de predominio para el 2005 representando el 74.8% de los procedimientos. El cirujano mexicano realizaba en promedio 84 colecistectomías al año de las cuales 63 eran abiertas y 21 laparoscópicas, en promedio 7 cirugías al mes (Enríquez-Sánchez, 2018).

Los datos de Estados Unidos reportan 700,000 colecistectomías por año siendo la técnica laparoscópica la más utilizada, presentando un costo de 6.5 billones de dólares ya que en nuestro país no existe en la actualidad un registro exacto de las colecistectomías (Enríquez-Sánchez, 2018).

### **Cambios hemodinámicos de colecistectomía laparoscópica**

La colecistectomía laparoscópica tiene las ventajas sobre la técnica abierta en cuanto un menor dolor postoperatorio, mejor visibilidad del campo quirúrgico, estancias hospitalarias más cortas y reincorporación más rápida a las actividades cotidianas y físicas, así como mejores resultados cosméticos. La colecistectomía laparoscópica también presenta efectos negativos tanto hemodinámicamente como cardiopulmonarmente debido al incremento de la presión intraabdominal causada por el pneumoperitoneo como resultado de la insuflación de la cavidad abdominal para lograr la visualización quirúrgica (Thangavelu, 2018).

Diversos estudios clínicos han demostrado que el pneumoperitoneo puede resultar dañino en ciertos casos de inestabilidad cardiovascular, hipercapnia, academia, embolismo gaseoso, disminución de flujo tanto hepático como biliar y en un incremento de aumento de

presión intracraneana. La mayoría de estos cambios hemodinámicos son bien tolerados por pacientes sanos, pero la respuesta a estos cambios puede ser diferente en pacientes que padecen enfermedades sistémicas. Estos cambios son resultado de: la presión intraabdominal creada por el neumoperitoneo, la presencia del gas de insuflación (CO<sub>2</sub>) que es absorbido por la sangre y que induce respuesta neurohumorales; y la posición Trendelenburg o anti- Trendelenburg del paciente (Cenk, 2015).

La anestesiología se ha adaptado a lo largo en conjunto con la revolución quirúrgica, estudiando la fisiopatología causada por el neumoperitoneo inducida por el CO<sub>2</sub>, y como ésta interrumpe la homeostasis normal del paciente en los diferentes sistemas del cuerpo. El anestesiólogo tiene la responsabilidad al momento de administrar la anestesia para cirugía laparoscópica hacer el diagnóstico temprano de los cambios producidos por dicho carboperitoneo y dar el tratamiento apropiado, y así evitar los efectos deletéreos del CO<sub>2</sub> en el paciente principalmente los desórdenes metabólicos irreversibles (Martínez, 2016).

La cirugía laparoscópica comienza con la colocación intraabdominal del trócar de insuflación seguido por la insuflación de la cavidad abdominal con CO<sub>2</sub> a una presión intraabdominal de 12-15 mmHg. El CO<sub>2</sub> es el gas ideal para dicho procedimiento por su baja combustibilidad y por su alta solubilidad en sangre, lo cual disminuye el riesgo de embolismo gaseoso (0.0014-0.6%). El pneumoperitoneo incrementa la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas y por lo tanto disminuye el gasto cardíaco (Tolan, 2017).

Estudios en individuos sanos han demostrado un aumento abrupto en las resistencias vasculares sistémicas y en la presión arterial media en los primeros cinco minutos del pneumoperitoneo, esto causado por la compresión aórtica y por efectos neuroendocrinos. La disminución del flujo sanguíneo renal secundario a la compresión mecánica de las arterias renales secundario al incremento de la presión intraabdominal y la disminución del gasto cardíaco estimula la liberación de renina. Las elevaciones de renina y aldosterona se correlacionan temporalmente con el aumento en la presión arterial media (Atkinson, 2017).

Los cambios observados en el gasto cardíaco con el aumento de la presión intraabdominal se observan cuando estas presiones alcanzan los 15-20 mmHG, una transición bifásica con una respuesta temprana con aumento del gasto cardíaco secundario a un incremento en la precarga seguido con una disminución de ésta como consecuencia de la disminución del retorno venoso e incremento de la poscarga. El pneumoperitoneo tiene efectos importantes en la fisiología renal por su compresión directa a la vasculatura renal, ureteros y riñones lo que conlleva a una reducción del flujo sanguíneo renal, filtrado glomerular y oliguria (Atkinson, 2017).

La insuflación abdominal también altera la función pulmonar. Conforme la presión intraabdominal aumenta, el diafragma se desplaza cefálicamente y aumenta las presiones de la vía aérea. Estudios recientes han demostrado una reducción del 30-50% en la compliance pulmonar de individuos sanos con un aumento en las presiones pico y meseta junto con una reducción de la capacidad funcional residual. Esto predispone a un desajuste de la ventilación-perfusión y atelectasias conllevando finalmente a la hipoxemia (Bajwa, 2016).

Las cuatro mayores complicaciones pulmonares que pueden ocurrir con el pneumoperitoneo incluyen hipercarbia, hipoxemia, disminución de la compliance pulmonar y enfisema subcutáneo. La insuflación abdominal estira el peritoneo, lo que incrementa el tono vagal y puede llevar a bradiarritmias y asistolia. En la población sana y joven, la incidencia de bradiarritmias es de un 14% - 27% (Bajwa, 2016).

La insuflación con CO<sub>2</sub> también puede producir efectos cerebrovasculares adversos, aunque esto no se ha estudiado de manera extensa (Andrade, 2016) . El flujo cerebral sanguíneo incrementa durante el pneumoperitoneo debido al aumento de la presión arterial de CO<sub>2</sub>. Este incremento es usualmente tolerado, pero puede ser peligroso en pacientes que tengan alguna patología cerebral, disminución de la compliance intracranial o alteración de la fisiología cerebral. La elección de los agentes anestésicos juega un papel muy importante en la disminución de las respuestas cerebrovasculares a la laparoscopia (Andrade, 2016).

La eliminación del CO<sub>2</sub> abdominal y la recuperación son las fases finales de la anestesia. Los requerimientos de la ventilación minuto permanecen elevados a pesar de dicho proceso. La eliminación incompleta del CO<sub>2</sub> puede llevar a dolor postoperatorio significativo, el cual es referido a veces como dolor en hombro izquierdo aparentando un dolor de origen cardíaco (Andrade, 2016).

La colecistectomía con técnica laparoscópica resulta un factor de riesgo para la presentación de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO). Este es un problema frecuente generando estrés al paciente como al anesthesiólogo. La NVPO es resultado de la administración del tipo de anestesia, opioides, anestésicos inhalados, antecedentes de



NVPO y cirugía. El síntoma se relaciona con estancias intrahospitalarias prolongadas, insatisfacción del paciente e incluso readmisiones hospitalarias (Haro-Haro, 2016).

La incidencia de NVPO se presenta en el 25-30% de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y puede llegar hasta el 60-80% en pacientes con factores de riesgo de presentarlo en las primeras 24 horas del postoperatorio. El consumo de tabaco se ha visto como factor protector de este síntoma, mientras que por cada 30 min de tiempo quirúrgico se incrementa el riesgo de presentarlo hasta en un 60% (Haro-Haro, 2016).

### **Analgesia Perioperatoria en Colectomía Laparoscópica**

La colectomía laparoscópica se considera menos dolorosa que la colectomía abierta; sin embargo, el dolor es uno de las razones de prolongación de estancia hospitalaria. El dolor se debe principalmente a la insuflación de la cavidad abdominal provocando irritación peritoneal y diafragmática. El manejo del dolor perioperatorio se maneja generalmente con opioides en conjunto con antiinflamatorios no esteroideos. Los estudios actualmente reportan mejores resultados para el tratamiento del dolor perioperatorio y la prevención del dolor postoperatorio cuando se aborda una analgesia multimodal (Teba, 2017).

La introducción de opioides llevó al concepto actualmente conocido como anestesia balanceada, el cual fue ampliamente adoptado por sus mínimos efectos en el sistema cardiovascular. Los opioides proveen estabilidad hemodinámica suprimiendo el sistema simpático razón por la cual son preferidos para la inducción anestésica. Los hipnóticos usados anteriormente eran depresores del sistema cardiovascular, por ello los opioides

resultaban muy efectivos a dosis altas durante la inducción con la subsecuente disminución de hipnóticos y relajantes musculares (Hah, 2017).

El 99% de los pacientes en estados unidos reciben opioides perioperatoriamente, a pesar de sus efectos adversos también se utilizan para el tratamiento del dolor postoperatorio por su efectividad y rápido inicio de acción. Los pacientes que reciben opioides para su tratamiento primario de dolor en el periodo agudo perioperatorio requieren comúnmente dosis subsecuentes incrementadas para mantener el mismo efecto analgésico. Esto es usualmente atribuido al desarrollo de tolerancia aguda al efecto analgésico de los opioides, más que a una pérdida de eficacia analgésica (Koepke, 2018).

La hiperalgesia inducida por opioides ha sido definida como un estado de sensibilización nociceptiva causada por la exposición a opioides. El uso indiscriminado de opioides intraoperatoriamente nos lleva a un requerimiento elevado de opioides en el postoperatorio. La literatura reciente data que algunos pacientes que jamás habían consumido opioides se convirtieron en usuarios crónicos de opioides después de la cirugía, crónico definido como un uso de opioides de más de 90 días del postoperatorio. En un estudio realizado en Estados Unidos entre 2013 y 2014, la incidencia del uso crónico de opioides después de un año de la cirugía fue del 6% (Koepke, 2018).

La administración perioperatoria de opioides también produce efectos indeseables como náuseas y vómitos postoperatorios, constipación, íleo, prurito, alteración del estado de conciencia, retención urinaria, complicaciones respiratorias y estancia hospitalaria prolongada. Todos estos efectos resultan frustrantes en el periodo postoperatorio inmediato, pero los más peligrosos de éstos son los que afectan al sistema respiratorio. La depresión

respiratoria inducida por opioides la cual el 88% ocurre dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio y el 13% en piso, siendo los resultados muerte en un 55%, daño recuperable 23% y daño cerebral irreversible del 22% (Weinbroum, 2015).

Un significativo número de investigaciones sobre analgesia multimodal se ha llevado a cabo desde 1990 como una metodología para el control de dolor que utiliza medicamentos no opioides que tienen el objetivo de diferentes receptores nociceptivos para un mejor manejo y control del dolor. El efecto sinérgico de múltiples medicamentos también reduce la cantidad de opioide necesaria para controlar el dolor postoperatorio, lo contrario de usar un manejo exclusivo de opioide. Medicamentos como acetaminofén, gabapentina/pregabalina, ketamina, magnesio, dexametasona, AINES, duloxetina, dexmedetomidina y lidocaína son los que más han sido estudiados como componentes del abordaje multimodal (Reddi, 2016).

Un metanálisis realizado en 2005 reportó que los AINES en conjunto con opoide redujeron significativamente los niveles de dolor a las 24 horas al igual que el consumo del 50% morfina. La adición de AINES o inhibidores de la COX-2 a un régimen de opioides también decrementó la incidencia de náusea, vómito y sedación en cirugías de pequeña y gran complejidad. El acetaminofén ha demostrado en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos reducir el consumo de opioide postoperatorio hasta un 30%. La gabapentina y pregabalina también son usados comúnmente en la analgesia multimodal y han demostrado reducir el consumo de opioide en el periodo perioperatorio (Colvin, 2019).

Los antagonistas del receptor N-Methyl-D-aspartato (NMDA) también son medicamentos usados comúnmente en el régimen multimodal. La ketamina un antagonista

del receptor NMDA se conoce por su disminución del dolor agudo postoperatorio. La ketamina es muy efectiva en disminuir la tolerancia al uso de opioides postoperatorio y también como un analgésico efectivo aunado a AINES y acetaminofén (Colvin, 2019).

### **Características Farmacológicas de la Dexmedetomidina**

La dexmedetomidina es un  $\alpha_2$  agonista selectivo con propiedades sedantes. La dexmedetomidina aparentemente resulta ser más selectivo al receptor  $\alpha_2$  que la clonidina. A dosis altas pierde su selectividad y también estimula los receptores  $\alpha_1$ . Los usos clínicos son causar sedación dosis dependiente y ansiolisis así como cierta analgesia y suprime la respuesta simpática a la cirugía y otro estrés. El efecto más importante se atribuye a la disminución de requerimiento de opioides y no tiene un efecto depresor en el centro respiratorio significativo (Butterworth, Clinical Anesthesiology, 2013).

Los efectos secundarios principales son bradicardia, bloqueo cardíaco, hipotensión y en menor grado náuseas. Las recomendaciones de administración son dosis de carga inicial a 1 mcg/kg IV durante 10 min con un mantenimiento de 0.2-0.7 mcg/kg/h. La dexmedetomidina tiene un rápido inicio de acción y una vida media terminal de 2 horas. Este medicamento es metabolizado en el hígado y sus metabolitos son eliminados en la orina. La dosis debe de ser reducida en pacientes con insuficiencia renal o falla hepática (Butterworth, 2013).

Las precauciones que deben considerarse con el uso de la dexmedetomidina son al momento de la administración en conjunto con vasodilatadores, depresores cardíacos y otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La reducción de los

requerimientos de hipnóticos y otros agentes anestésicos previenen la hipotensión excesiva (Miller, 2016).

El daño al tejido asociado a cirugía estimula las cascadas inflamatorias sistémicas a liberar citosinas, hormonas de estrés y migración leucocitaria al sitio de lesión. La respuesta inflamatoria excesiva no solamente deja efectos deletéreos para la sanación de la herida, pero también se piensa que causan una serie de complicaciones, como dolor postoperatorio, fatiga, fibrilación auricular y disfunción cognitiva. Estas respuestas inflamatorias pueden ser reguladas por el sistema nervioso central particularmente por el nervio vago y receptores de acetilcolina, los cuales son la clave de la vía anti- inflamatoria colinérgica (Miller, 2016).

Estudios revelan que la dexmedetomidina puede inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias. Un metaanálisis realizado encontró decremento significativo de las concentraciones de IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , IL-8 e incremento de IL-10 después de su administración en pacientes quirúrgicos. Los mecanismos responsables han sido postulados y pueden involucrar la modulación de la producción de citoquinas por macrófagos y monocitos durante la respuesta de estrés, la cual puede ser inhibida por la vía  $\alpha_2$  adrenérgica (Wang, 2019).

### **Beneficio de la Dexmedetomidina en la colecistectomía laparoscópica**

El incremento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en respuesta al pneumoperitoneo producido durante la colecistectomía laparoscópica es un reto desafiante para el anestesiólogo. Sin un adecuado control de la respuesta simpática hay un aumento de las posibilidades de morbilidad en el paciente durante el periodo perioperatorio

obstaculizando la pronta recuperación del paciente. A lo largo de los años algunas drogas han sido utilizadas para el control de esta respuesta simpática única a cirugías laparoscópicas. El uso de propofol, fentanil, esmolol y midazolam se han utilizados con grados variables de éxito (Bielka, 2018).

Los receptores  $\alpha_2$  se encuentran en diversos sitios en el sistema nervioso central, con sus densidades más altas en locus ceruleus, el núcleo noradrenérgico predominante del tallo cerebral, el cual contribuye al mantenimiento del estado de vigilia. La perfusión de dexmedetomidina también permite una extubación suave sin causar inestabilidad hemodinámica (Bielka, 2018).

Estudios demuestran que la perfusión de dexmedetomidina a 0.2-0.7 mcg/kg/hr puede atenuar efectivamente los parámetros hemodinámicos en respuesta al pneumoperitoneo en pacientes que se someten a colecistectomía laparoscópica mientras se evitan los efectos secundarios de usar un bolo inicial de dexmedetomidina como lo son la hipotensión, bradicardia y prolongación del tiempo de extubación (Bhutia, 2017).

La premedicación con una dosis única IV con 0.5 mcg/kg de dexmedetomidina disminuyó los requerimientos perioperatorios de propofol y de requerimientos analgésicos, e incrementó la satisfacción postoperatoria y nivel de sedación considerable. La perfusión de dexmedetomidina en estudios aleatorios controlados estuvo asociada con un decremento marcado en consumo postoperatorio de morfina, una menor incidencia de dolor postoperatorio severo, y un tiempo prolongado para el uso de analgesia de rescate (Trikhatri, 2018).

La emersión de los efectos anestésicos y la extubación son igual de cruciales que la laringoscopia, intubación y periodo quirúrgico. La dexmedetomidina permite una transición suave en el momento de la extubación suprimiendo la actividad del sistema nervioso simpático llevando a una emersión de alta calidad con cambios hemodinámicos mínimos (Chavan, 2016).

### **Características farmacológicas de la Ketamina**

La ketamina es un antagonista del receptor N methyl-D-aspartato (NMDA) tiene múltiples efectos a lo largo del sistema nervioso, inhibiendo reflejos polisinápticos en la médula espinal así como efectos excitatorios de neurotransmisores en áreas específicas del cerebro. El efecto de la ketamina radica en disociar el tálamo (quien transmite los impulsos sensoriales del sistema activador reticular a la corteza cerebral) de la corteza límbica (que está involucrado con la conciencia de la sensación). Este estado disociativo causa que el paciente aparentemente se encuentre consciente (con los ojos abiertos, deglutiendo, contracción muscular) pero incapaz de procesar o responder a un impulso sensorial (Butterworth, 2013).

La vía de administración puede ser oral, nasal, rectal, subcutánea y epidural, sin embargo en la práctica clínica predomina la vía intravenosa o intramuscular. El pico de concentración plasmática se alcanza dentro de los 10-15 min después de su administración intramuscular. La ketamina es liposoluble por lo cual se administra rápidamente en sistema nervioso central con una vida media de distribución de 10-15 min. La biotransformación es hepática a ciertos metabólicos, entre ellos la norketamina con actividad anestésica. Los

productos finales de la biotransformación de la ketamina son excretados vía renal (Butterworth, 2013).

La ketamina en contraste con otros agentes anestésicos, éste incrementa la presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco. Los efectos indirectos cardiovasculares se deben a una estimulación central del sistema nervioso simpático e inhibición de la recaptación de norepinefrina después de su liberación de las terminales nerviosas. Los efectos depresores miocárdicos directos se deben a largas dosis de ketamina lo cual inhibe canales de calcio (Miller, 2016).

El centro respiratorio está afectado mínimamente por las dosis de inducción de la ketamina, aunque la administración de un bolo rápidamente aunado a opioides podría causar apnea. La ketamina racémica es un broncodilatador potente, haciéndole excelente inductor para pacientes asmáticos. Los reflejos de vía aérea superior se mantienen intactos, pero puede ocurrir cierta obstrucción parcial. La salivación aumentada puede ser atenuada con la premedicación con un anticolinérgico como el glicipirrolato (Miller, 2016).

Las interacción de la ketamina con los anestésicos inhalados es sinérgica pero aditiva con propofol, benzodiazepinas, y agentes mediadores del receptor GABA. En experimentos realizados en animales, la ketamina potencia mínimamente los efectos de los bloqueadores neuromusculares. El diazepam y el midazolam atenúan los efectos cardio estimuladores de la ketamina y el diazepam prolonga la vida media de eliminación de ésta. Los a-adrenérgicos y b- adrenérgicos desenmascaran los efectos depresores miocárdicos directos, los cuales son normalmente abrumados por la estimulación simpática (Miller, 2016).



## **Beneficio de la Ketamina en Colecistectomía Laparoscópica**

Los agonistas del receptor NMDA han reportado puntajes más bajos de dolor agudo y requerimiento de opioide en el perioperatorio y postoperatorio. Sin embargo, su indicación debe de ser considerada por el anestesiólogo cuando se incluye en una analgesia multimodal ya que interfiere con la dinámica perioperatoria (Jesus, 2018).

La dosis de 1 mg/kg de ketamina como bolo de inducción seguida por una perfusión de mantenimiento de 25 mcg/kg/min IV hasta el término de cirugía usado como suplemento al propofol y alfentanil en anestesia total intravenosa produce menores puntajes en cuanto a dolor postoperatorio y consumo de opioides comparado a placebo. La dosis de 0.25 mg/kg IV dos minutos antes de la inducción redujo el dolor agudo postoperatorio. No obstante, los puntajes de Aldrete fueron menores con más grados más altos de sedación y por lo tanto puntajes de Ramsay mayores (Jesus, 2018).

La ketamina como antagonista del receptor NMDA se ha aplicado de manera incrementada como parte de la analgesia multimodal en el escenario de dolor perioperatorio. El uso preventivo tiene un papel definitivo en la reducción del dolor postoperatorio y del requerimiento analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Una dosis baja de 0.5 mg/kg carece de efectos adversos y hemodinámicos por lo tanto es una dosis óptima para la analgesia preventiva (Singh, 2013).

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Ensayo clínico, prospectivo, correlacional.

### **Población y periodo de estudio**

Pacientes que fueron intervenidos para colecistectomía laparoscópica en el Hospital General del Estado de Sonora.

La realización de la investigación comprendió de febrero a julio de 2020.

### **Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra**

Se trabajó con un muestro del tipo no probabilístico de 30 pacientes en total. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 20 para el grupo control y 10 para el grupo experimental.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

Paciente sometido a colecistectomía laparoscópica electiva

Edad > 18 años y < 75 años

ASA I – III

#### *Criterios de exclusión*

Negativa del paciente a participar en el estudio

Alergia conocida a Ketamina o Dexmedetomidina

Comorbilidades que contraindiquen el uso de Ketamina o Dexmedetomidina (HTA no controlada, cardiópatas, bajo tratamiento con cualquier medicación cardiovascular, epilepsia, trastornos mentales)

Consumo referido de Ketamina de manera recreativa

ASA III – IV

Obesidad (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>)

*Criterios de eliminación*

Conversión de cirugía a técnica abierta

**Descripción metodológica del estudio**

Se realizó un ensayo clínico en el Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” se obtuvo por muestreo aleatorio simple 20 pacientes para el grupo de ketamina-dexmedetomidina (KD) y 10 pacientes para el grupo control (C). Ambos grupos recibieron premedicación antes del ingreso a quirófano con Midazolam 2 mg IV en bolo, Ondansetron 8 mg IV y Ketorolaco 30 mg IV. Posteriormente se colocó monitorización tipo I (Presión arterial, Frecuencia cardiaca, Oximetría de pulso) y se registraron signos vitales basales.

Al grupo KD se les administró Fentanilo 100 mcg IV, Ketamina 12.5 mg IV y Dexmedetomidina 0.3 µg IV en 100 mL de NaCl al 0.9%, 15 – 20 min previos a la inducción anestésica. A todos los pacientes se les brindó anestesia general balanceada, para la inducción se administró Propofol 2 mg/kg y para relajación muscular se utilizó Rocuronio 0.6 mg/kg. Para el mantenimiento del plano anestésico se utilizó Sevoflurano a 1 CAM y FiO<sub>2</sub> al 60%, bajo ventilación mecánica en volumen control con parámetros establecidos según el peso corregido y características de cada paciente.

Se continuó con monitorización tipo I (PA cada 5 min, FC, SpO2, EtCo2) durante todo el procedimiento registrando cambios hemodinámicos a los 10 min posteriores al inicio del neumoperitoneo y posteriormente cada 30 min valorando el uso de dosis de rescate con Fentanilo 1 µg/kg. Al término del procedimiento se valoró el despertar y su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos con la Escala Visual Análoga (EVA). Se tomó el registro de los cambios hemodinámicos y se cuantificó la cantidad de narcóticos utilizada y número de dosis rescate.

### Categorización de las variables según la metodología

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Edad</b>	Independiente Sociodemográfica	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento.	Cuantitativa continua	<i>Años</i>
<b>Sexo</b>	Independiente Sociodemográfica	Sexo masculino o femenino	Cualitativo nominal	<i>Femenino o Masculino</i>
<b>IMC</b>	Independiente Sociodemográfica	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Cuantitativa continua	<i>kg/m<sup>2</sup></i>
<b>ASA</b>	Independiente	Instrumento utilizado mundialmente por anestesiología para categorizar la condición física de los pacientes previos a cirugía.	Cualitativa ordinal	<i>1 – 2</i>
<b>TA</b>	Dependiente	Presión de los vasos sanguíneos ejercen sobre la sangre circulante.	Cuantitativa continua	<i>mmHg</i>
<b>FC</b>	Dependiente	Número de latidos cardiacos en sesenta segundos.	Cuantitativa continua	<i>Latidos por minuto</i>
<b>Uso de dosis de rescate</b>	Independiente	Administración de fentanilo en respuesta a estímulo doloroso.	Cualitativa	<i>Sí o No</i>
<b>Cantidad de fentanilo</b>	Independiente	Medicamento de la familia opioides que produce analgesia.	Cuantitativa	<i>Mcg</i>
<b>EVA</b>	Dependiente	Escala visual análoga del dolor.	Cualitativa ordinal	<i>0 – 10</i>

## **Análisis de datos**

Las variables descritas obtenidas en la recolección de datos serán registradas una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2019 donde se organizarán para establecer valores de código a las variables cualitativas y se ordenarán para ser categorizados. Se obtendrán las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Todos los análisis serán realizados con el paquete estadístico IBM SPSS V.25 para Windows. Se elaborarán tablas de distribución de frecuencias entre las variables y se expresarán en forma de gráficas. El tipo de distribución de las variables cuantitativas se analizará y registrará por medio de prueba de normalidad de U de Mann Whitney.

## **Recursos empleados**

### *Recursos humanos:*

Médicos especialistas y residentes en el servicio de anestesiología.

### *Recursos físicos:*

Médicos especialistas y residentes en el servicio de cirugía general.

Cuatro médicos especialistas en anestesiología, 1 equipo quirúrgico de enfermería, equipo de recuperación de enfermería, equipo quirúrgico conformado por residentes de cirugía general.

### *Recursos financieros:*

*Ketamina y Dexmedetomidina:* Proporcionados por el director de tesis Dr. Rogelio Rodarte.

*Insumos:* serán proporcionados según la disponibilidad del Hospital General del Estado y la compañía INOVAMEDIK, la cual abastece el material de anestesiología bajo contrato de dicho hospital sin generar costos extra al paciente.

Cualquier cargo extra que genere al paciente será cubierto por el personal de investigación.

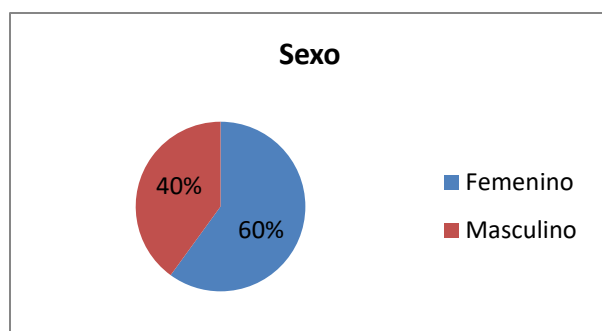
### **Aspectos éticos de la investigación**

El protocolo fue realizado con fines médicos y de investigación, de acuerdo a las normas de la ley general de salud, basado en el artículo 17, tomando en cuenta todos los aspectos éticos que demanda la declaración de Helsinki de 1964, en su actual versión del 2004, la cual puntualiza que la finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el “mejoramiento de los métodos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad”, aplicándose los principios de beneficencia, autonomía y no maleficencia.

Durante el periodo de investigación se ha protegido la identidad e integridad de los pacientes que formaron parte de la investigación, por lo cual, la recolección y análisis de datos fueron recabados de forma confidencial. Por lo tanto, se requirió de la autorización por parte del paciente por medio de consentimiento informado firmado, dando a conocer el objetivo de la investigación y sus beneficios, así como reacciones adversas o posibles complicaciones que podrían presentar.

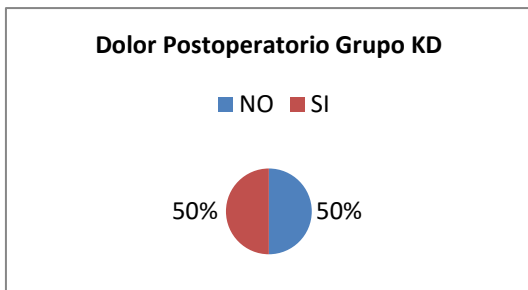
## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica de manera electiva de los cuales 18 eran del sexo femenino (60%) y 12 del sexo masculino (40%) figura 1. La media de edad fue de 40.3 años con una mínima de 18 años y una máxima de 73 años. Se realizaron dos grupos, el grupo estudiado en el cual se incluyó ketamina y dexmedetomidina en la premedicación (KD) y el grupo control.

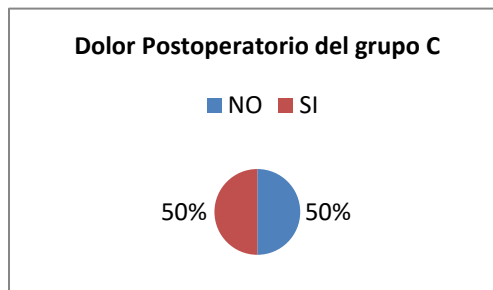


**Figura 1. Sexo de la población estudiada**

En el grupo KD se incluyeron un total de 20 pacientes de los cuales 15 fueron mujeres y 5 hombres con un promedio de edad de 39.6 años y un IMC promedio de 30.72 Kg/m<sup>2</sup>. El 15% de los pacientes fueron ASA I, 80% de los pacientes eran ASA II y 5% ASA III. El 45% recibió dosis de rescate con fentanilo en el grupo estudiado, 25% presentó dolor postoperatorio (figura 2) y ningún paciente requirió medicamentos vasoactivos.



**Figura 2. Porcentaje de dolor postoperatorio del grupo estudiado.**



**Figura 3. Porcentaje de dolor postoperatorio del grupo control.**

En el grupo control se incluyeron 10 pacientes de los cuales 3 fueron mujeres y 7 hombres con un promedio de edad de 41.8 años y un IMC promedio de 30.9 Kg/m<sup>2</sup>. El 70% de los pacientes fueron ASA 1 y el 30% ASA II. La dosis rescate con fentanilo se requirió en el 80% de los pacientes en el transoperatorio, 50% presentó dolor postoperatorio (figura 3) y el 50% recibió medicamentos vasoactivos.

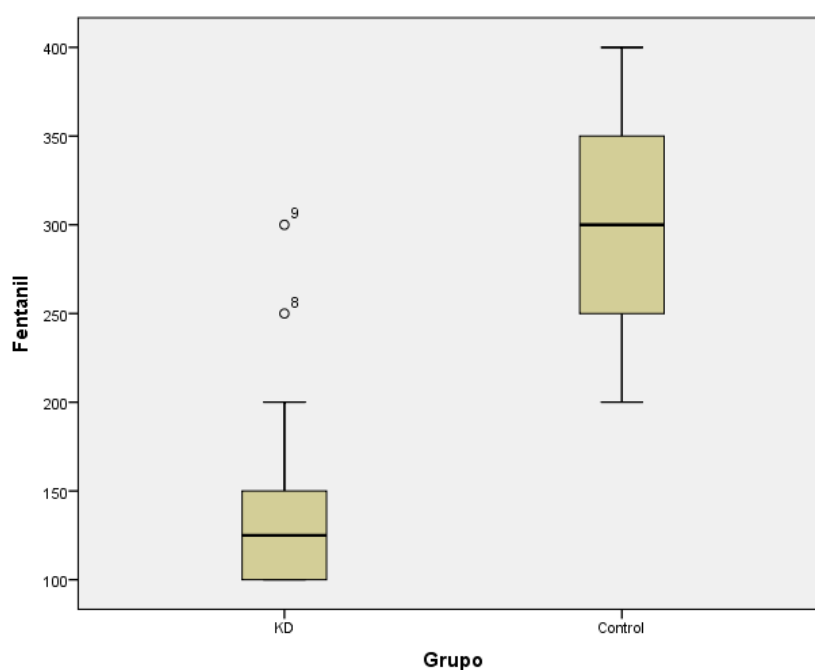
### **USO DE FENTANIL POR GRUPO**

Los valores descriptivos del uso de fentanil se presentan en la tabla 1. Los promedios parecen presentar diferencias entre el grupo control y el grupo KD siendo menos en este último. La comparación entre los valores por grupo se evaluó mediante una prueba de T de student ya que la prueba de Shapiro Wilk sugiere una distribución normal en los datos (figura 4). Los resultados indican que existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el uso de fentanil.



**Tabla 1. Estadísticos descriptivos y análisis de dispersión y comparación entre grupos para el uso de fentanil.**

Grupo	X	Min	Max	Ds	Shapiro Wilk (p)	T student (p)
KD	142.5	100	300	56.8	0.628	0.001
Control	307.5	200	400	66.7		



**Figura 4. Distribución del uso promedio de fentanil por grupo**

### **Evaluación de la presencia de dolor y uso de vasoactivos**

Para medir si existen diferencias estadísticas entre la presencia de dolor y uso de vasoactivos por grupo, se desarrolló una prueba de Chi cuadrada y una prueba de razón de verosimilitud. La tabla 2 presenta un análisis detallado considerando lo reportado según la F de Fisher, razón de verosimilitud y al estadístico  $X^2$  se le aplicó una corrección por continuidad de Yates (1934). De esta manera se ha podido ajustar a muestras pequeñas los

resultados para que el estadístico se ajuste a la distribución de  $X^2$ . Los resultados indican que no existen diferencias en la presencia de dolor por grupo. Por otro lado, sí existe una relación significativa por grupo y la utilización de vasoactivos.

**Tabla 2. Pruebas de Chi cuadrada para la evaluación de la presencia de dolor y uso de vasoactivos por grupo.**

Variable	$X^2$	p	Corrección de continuidad (p)	Razón de verosimilitud (p)	F Fisher (p)
EVA	1.87	0.17	0.33	0.17	0.23
VASOACTIVOS	12.0	0.001	0.001	0.001	0.002

### Cambios hemodinámicos

La tabla 3 muestra los valores promedio para las variables hemodinámicas medidas. Además, se agrega el valor por grupo de la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. En los casos donde se indica distribución normal la columna de significancia indica los resultados de una prueba T student. Por lo contrario, cuando se presentó una distribución no paramétrica se trabajó con la prueba U de Mann Whitney. En la columna final de la tabla los valores cuyo p fueron menores a 0.05 indican que existen diferencias significativas entre grupos según el caso.

**Tabla 3. Valores promedio para las variables hemodinámicas.**

Variable	Grupo	X	Shapiro Wilk (p)	p según T student o U de Mann Whitney
Sistólica basal	KD	127.9	0.78	0.22
	C	135.8		
Diastólica basal	KD	74.4	0.55	0.18

FC basal	C	80.7		
	KD	68.4	0.13	0.02
	C	81.3		
Sistólica 10	KD	116.5	0.54	0.21
	C	126.1		
Diastólica 10	KD	72.9	0.52	0.36
	C	77.6		
FC 10	KD	69.4	0.74	0.24
	C	76.10		
Sistólica 30	KD	118.75	0.43	0.55
	C	122.90		
Diastólica 30	KD	72.10	0.63	0.83
	C	73.10		
FC 30	KD	70.05	0.57	0.11
	C	77.90		
Sistólica 60	KD	78.05	0.003	0.502
	C	67.5		
Diastólica 60	KD	45.2	0.001	0.373
	C	32.8		
FC 60	KD	47.7	0.001	0.713
	C	39.10		
Sistólica Final	KD	116.3	0.59	0.92
	C	115.3		
Diastólica Final	KD	71.5	0.04	0.79
	C	69.7		
FC final	KD	70.50	0.41	0.35
	C	77.3		

## DISCUSIÓN

El coma reversible inducido por fármacos de la anestesia general requiere tres resultados clínicos que pueden evaluarse imperfectamente en tiempo real: inconsciencia, inmovilidad y el control de las respuestas del sistema nervioso autónomo (SNA) a la estimulación quirúrgica. Los agentes hipnóticos utilizados de forma aislada no pueden prevenir los aumentos de la FC y la PA en respuesta a la estimulación quirúrgica sin una depresión hemodinámica severa previa al estímulo y una recuperación prolongada. La práctica de la anestesia ha utilizado dos fármacos en las últimas décadas para la respuesta a estos estímulos: un agente inhalado o propofol en combinación con un segundo fármaco para controlar las respuestas de SNA a la nocicepción (Egan, 2019).

Los opioides han sido el segundo fármaco más utilizado. Los opioides son muy efectivos para controlar las respuestas de SNA a la nocicepción y también han jugado un papel importante en el manejo del dolor postoperatorio. Los datos sugieren que los patrones de uso de opioides perioperatorios pueden contribuir al uso indebido de opioides después de la operación, aunque no está claro cómo la administración de opioides intraoperatorios puede influir en este problema (Hah, 2017).

Los médicos se están centrando más en los antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén, gabapentinoides, antagonistas de NMDA, agonistas alfa-2 y agentes bloqueantes de los canales de sodio y calcio abandonando el antiguo modelo centrado en opioides. Tal terapia multimodal tiene al menos dos efectos deseables. Primero, un enfoque multimodal puede disminuir el uso de opioides y los efectos secundarios asociados bien conocidos como delirio, depresión respiratoria, tolerancia y diversión. Segundo, un enfoque

multimodal puede ser una estrategia más efectiva para el control del dolor, disminuyendo cambios hemodinámicos y complicaciones asociadas con el control del dolor subóptimo, como neumonía, trombosis venosa profunda y disfunción cognitiva postoperatoria (Bella, 2018).

En el enfoque tradicional de anestesia equilibrada, aunque tanto el receptor GABAA como los sistemas MOR contribuyen a los tres objetivos de la anestesia general, el sistema GABAA se considera dominante en la producción de inconsciencia, mientras que el resultado de control de sistema nervioso autónomo se logra principalmente a través de la MOR. Los dos sistemas receptores juntos contribuyen de manera importante a lograr la anestesia general balanceada (Egan, 2019) .

El bloqueo supraespinal de la subunidad NR2B NMDA de la ketamina tiene la influencia antinociceptiva más importante; pero también tiene efectos directos sobre el receptor opioide delta, y actúa para aumentar la función del receptor mu opioide. La ketamina ciertamente modifica la capacidad de respuesta a los receptores opioides y también aumenta los sistemas antinociceptivos endógenos a través de su activación aminérgica (serotoninérgica y noradrenérgica) e inhibición de la recaptación. La ketamina inhibe directamente la óxido nítrico sintasa, lo que probablemente contribuye en parte a sus efectos analgésicos, aunque la importancia relativa de estos mecanismos no ha sido bien cuantificada hasta la fecha (Sleigh, 2014).

La dexmedetomidina estimula directamente los adrenoreceptores alfa-2 en el sistema nervioso central y la médula espinal, siendo éste el mecanismo principal de la antinocicepción. Los agonistas alfa-2 a nivel celular inhiben el monofosfato de adenosina

cíclico, que reduce el flujo de potasio y la entrada de calcio causando un estado hiperpolarizado de las neuronas adrenérgicas (Graff, 2018).

La estimulación directa de los receptores alfa-2 también inhibe la activación neuronal nociceptiva, reduciendo así la liberación de sustancia P, un neuropéptido excitador clave responsable de las respuestas dolorosas. La dexmedetomidina puede reducir significativamente el consumo de opioides, náuseas / vómitos postoperatorios, ansiedad, temblores postoperatorios y respuestas al estrés intraoperatoria. Los efectos secundarios más comunes de los agonistas alfa-2 son hipotensión y bradicardia (Graff, 2018).

En el presente trabajo se demostró que la ketamina en combinación con dexmedetomidina en dosis subanalgesicas administrados al menos 10 minutos previos al inicio del neumoperitoneo reduce el uso de opioides perioperatorios con estabilidad hemodinámica adecuada, menor uso de agentes vasoactivos y un despertar satisfactorio.

## CONCLUSIÓN

La disminución de la administración de opioides intraoperatorios es probable reduce los efectos adversos de éstos intraoperatorios y postoperatorios inmediatos relacionados con la dosis. Un beneficio probable adicional de reducir las dosis de opioides intraoperatoriamente es la reducción de la hiperalgesia inducida por opioides, un fenómeno que está claramente relacionado con la dosis. Se necesita más investigación para establecer que estos resultados probables pueden realizarse; Estas ventajas propuestas de dosis más bajas de opioides intraoperatoriamente son en gran medida aún especulativas. Aún más especulativo es si la disminución de la exposición intraoperatoria a los opioides reducirá la prescripción de opioides después de la cirugía o la incidencia del uso persistente de opioides después de la cirugía.

La premedicación de ketamina y dexmedetomidina en dosis subanalgésicas en pacientes ASA I-III sometidos a colecistectomía laparoscópica disminuyó el consumo de opioides en el transoperatorio además de brindar una estabilidad hemodinámica con menor uso de agentes vasoactivos. Hasta que haya más información disponible para la creación de guías de práctica basadas en evidencia, los anestesiólogos deberían considerar el uso de opioides de manera más conservadora en el período perioperatorio de la colecistectomía laparoscópica.

## LITERATURA CITADA

1. Andrade, L. A. (2016). Ambulatory open cholecystectomy and multimodal analgesia as the critical step: An observational study. *Translational Surgery*, 75-78.
2. Atkinson, T. M. (2017). Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation*, 700-710.
3. Bajwa, S. J. (2016). Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia. *Journal of Minimal Access Surgery*, 4-9.
4. Bhutia, M. P. (2017). Haemodynamic Parameters in Response to Pneumoperitoneum in Patients Undergoing Cholecystectomy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 1-4.
5. Bielka, K. (2018). Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*, 1-6.
6. Butterworth, J. F. (2013). *Clinical Anesthesiology*. Ciudad de México: McGraw-Hill Education.
7. Butterworth, J. F. (2013). *Clinical Anesthesiology*. Estados Unidos: McGraw-Hill Education.
8. Cenk, Y. (2015). Hemodynamic And Pulmonary Changes During Laparoscopic Cholecystectomy. *The Internet Journal of Anesthesiology*, 1-6.
9. Chavan, S. G. (2016). Effects of dexmedetomidine on perioperative monitoring parameters and recovery in patients. *Anesthesia: Essays and Researches* , 278-283.



10. Chilkoti, G. T. (2020). Evaluation of postoperative analgesic efficacy and perioperative hemodynamic changes with low dose intravenous dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 72-77.
11. Colvin, L. A. (2019). Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? *The Lancet*, 1558–68.
12. Dibridge. (2020). Implementation of a perioperative ketamine shortage mitigation strategy. *Korean Journal of Anesthesiology*, 1-7.
13. Emery N., B. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 1246-1258.
14. Enríquez-Sánchez, L. B. (2018). Colecistitis crónica y aguda, revisión y situación actual en nuestro entorno. *Cirujano General*, 175-178.
15. Farran, H. A. (2020). Opioid free anesthesia in patients undergoing three-ports laparoscopic cholecystectomy. *Al-Azhar International Medical Journal*, 160-165.
16. Fuertes, M. J. (2015). Colecistectomía laparoscópica ambulatoria y control de dolor postoperatorio: presentación de una serie de 100 casos. *Cirugía Española*, 181-186.
17. Hah, J. M. (2017). Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesthesia and Analgesia*, 1733-1740.
18. Haro-Haro, B. (2016). Control de náusea y vómito postoperatorio en pacientes con colecistectomía laparoscópica. *Anestesia en México*, 38-46.

19. Jesus, R. R. (2018). Anesthetic therapy for acute pain relief after laparoscopic cholecystectomy: systematic review. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 1-10.
20. Kaye, A. D. (2020). Non-Opioid Perioperative Pain Strategies for the Clinician: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, 25-39.
21. Kredon, T. (2016). Guide to clinical practice guideline. *International Journal for Quality in Health Care*, 122-128.
22. Koepke, E. J. (2018). The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. *Perioperative Medicine*, 7-16.
23. Martínez, Y. (2016). Risk Factors for Cardiac Complications during Anesthesia for Laparoscopic Cholecystectomy Video. *Journal of Anesthesia & Critical Care*, 1-7.
24. Menéndez-Sánchez, P. (2019). Asociación de parámetros analíticos y radiológicos en el diagnóstico de colecistitis aguda. *Revista de Gastroenterología de México*, 449-454.
25. Miller, R. D. (2016). *Anestesia*. Barcelona: Elsevier.
26. Murad, M. H. (2017). Clinical Practice Guidelines: A Primer on. *Mayo Clinic*, 423-433.
27. Porter, S. B. (2019). Perioperative ketamine for acute analgesia and beyond. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 67-73.
28. Rascón-Martínez, D. (2016). Advantages of ketamine as a perioperative analgesic. *Revista Médica del Hospital General de México*, 1-9.
29. Reddi, D. (2016). Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*, 64-71.

30. Singh, H. (2013). Preemptive analgesia with Ketamine for Laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* , 478-484.
31. Teba, A. R. (2017). Efecto de la analgesia multimodal en la colecistectomía laparoscópica en régimen ambulatorio. *Actualidad Médica*, 76-79.
32. Thangavelu, R. (2018). Laparoscopy and anesthesia: A clinical review. *Saudi Journal of Laparoscopy*, 6-15.
33. Tharakan, L. (2015). Pain management in day-case surgery. *British Journal of Anesthesia*, 180-183.
34. Tolan, H. K. (2017). Abdominal effects of laparoscopic surgery. *Laparosc Endosc Surg Sci* , 67-73.
35. Trikhatri, Y. (2018). Effect of Dexmedetomidine on Intraoperative Haemodynamics and Postoperative Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 14-20.
36. Wang, K. (2019). Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function. *British Journal of Anesthesia*, 1-18.
37. Weinbroum, A. A. (2015). Role of anaesthetics and opioids in perioperative hyperalgesia. *European Journal of Anaesthesiology*, 29-31.
38. Zhu, J. (2017). Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *International Journal of Surgery*, 1-12.
39. Bella, R. F. (2018). Ketamine for pain management. *Pain Reports*, 1-8.

40. Egan, T. D. (2019). Are opioids indispensable for general anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia*, 127-135.
41. Graff, V. (2018). Multimodal Analgesia and Alternatives to Opioids for Postoperative Analgesia . *THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION*, 1-36.
42. Hah, J. M. (2017). Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesthesia and Analgesia*, 1733-1740.
43. Sleight, J. (2014). Ketamine e More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 76-81.

## **ANEXOS**

### **Consentimiento Informado**

Estas hojas de Consentimiento Informado pueden contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador principal o cualquier medico anestesiólogo del estudio para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y beneficios.

Propósitos del estudio: Este proyecto investigara la calidad del bloqueo espinal (anestesia) y cómo podemos mejorar nuestros conocimientos.

#### **Participantes en el estudio**

El estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado ni perder los beneficios. La información personal que usted dará a nuestros investigadores permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a usted bajo ninguna circunstancia.

#### **Riesgo durante la anestesia y la intervención quirúrgica**

Actualmente la anestesia es muy segura. Pero como en cualquier acto médico, pueden existir complicaciones que el anestesiólogo está preparado para resolver. Los riesgos que pueden presentarse son de dos tipos:

Riesgo quirúrgico: Está asociado al tipo de intervención y de él informará con detalle el cirujano ya que depende de la complejidad/dificultad de la técnica quirúrgica en cada caso. El paciente ha de permanecer inmóvil durante todo el procedimiento, que en algunos casos puede durar varias horas. Esto puede ocasionar algunas veces complicaciones debidas a la posición aunque se tomen todas las medidas para evitarlo.

El riesgo anestésico: Está relacionado directamente con el estado de salud previo a la intervención y aumenta si la cirugía es urgente, pudiendo presentarse diversas complicaciones desde molestias leves hasta complicaciones importantes. En general los riesgos asociados a la anestesia dependen más de las condiciones físicas del paciente y de la complejidad de la intervención que no del acto anestésico en sí mismo. Las descompensaciones de enfermedades previas tales como bronquitis, problemas cardíacos, diabetes o hipertensión, entre otras, pueden llegar a ser graves especialmente si se asocian a obesidad, anemia o edad avanzada, y por eso conviene optimizar el estado general antes de la intervención. Hay que tener en cuenta que todo acto quirúrgico comporta complicaciones comunes y potencialmente graves que pueden requerir la aplicación de tratamientos complementarios. La administración de suero o medicamentos puede producir de forma excepcional reacciones alérgicas que pueden ser graves, pero la realización de pruebas de alergia se desaconseja en pacientes sin historia previa de reacciones adversas a medicamentos, ya que no están libres de riesgos. En algunos casos puede ser necesario administrar sangre o derivados, que siempre proceden de donantes de sangre. Todas las donaciones son analizadas con técnicas de máxima precisión para detectar posibles enfermedades y evitar reacciones indeseables. En intervenciones largas y complejas puede ser necesario realizar una monitorización invasiva (poner catéteres en las venas, arterias...)

para conseguir un control más preciso de la situación del paciente. Estas técnicas pueden producir en ocasiones lesiones en los vasos sanguíneos. Durante la anestesia se pueden producir alteraciones cardíacas, respiratorias, metabólicas y neurológicas, generalmente reversibles. La aparición de complicaciones muy graves como el coma o la muerte actualmente es muy poco frecuente en la actualidad y ocurre en 1 cada 15.000 intervenciones.

El Dr./Dra..... me informa que para la intervención quirúrgica de ..... procede, después de haber sido valorada mi historia clínica y las pruebas complementarias, aplicar una anestesia..... Se me ha explicado

y he entendido la información solicitada por mí sobre las complicaciones previsibles en mi caso concreto, que consisten en: .....

Estoy de acuerdo en participar en la investigación de la Dra. Ana Gabriela Bojórquez Martínez, ya se me explico el propósito de dicho estudio. Sé que siempre puedo cambiar la decisión que ahora tomo y negarme al procedimiento, así como que la firma de este documento no supone renunciar a posibles reclamaciones futuras. Con todo esto doy mi consentimiento para el procedimiento indicado

.....

Firma del Paciente (Familiar)

.....

Firma del Médico Responsable