



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

**"COMPARACIÓN DE DOLOR POSTOPERATORIO EN  
PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL  
BALANCEADA EN CIRUGÍA DE COLECISTECTOMÍA  
LAPAROSCÓPICA USANDO DEXMEDETOMIDINA COMO  
PREMEDICACIÓN VS MANEJO CONVENCIONAL EN EL  
HOSPITAL FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA  
**LILIAN MADARIAGA SERRANO**

ASESOR DE TESIS:  
**ALBERTO ANDRADE CABALLERO**



MÉXICO, CDMX

SEPTIEMBRE 2022



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.

## INDICE

I.	RESUMEN _____	4
II.	ABSTRAC _____	5
III.	INTRODUCCIÓN _____	6
IV.	MARCO TEÓRICO _____	7
	A) Colectomía _____	7
	B) Dolor postoperatorio _____	8
	C) Vías de dolor _____	8
	D) Analgesia multimodal _____	11
	E) Náuseas y vómito postoperatorio _____	13
	F) Dexmedetomidina _____	14
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	21
VI.	JUSTIFICACIÓN _____	22
VII.	HIPOTESIS _____	23
VIII.	OBJETIVOS _____	24
	A) General _____	24
	B) Específicos _____	24
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS _____	25
	A) Tipo de estudio _____	25
	B) Tamaño de muestra _____	25
	C) Tipo de muestreo _____	25
X.	CRITERIOS DE SELECCIÓN _____	26

	A) Inclusión _____	26
	B) Exclusión _____	26
	C) Eliminación _____	26
XI.	VARIABLES DE ESTUDIO _____	27
XII.	DESARROLLO DEL ESTUDIO _____	28
XIII.	PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO _____	30
	A) Revisión y corrección de la información _____	30
	B) Clasificación y tabulación de los datos _____	30
	C) Estadísticos descriptivos _____	30
	D) Pruebas estadísticas por utilizar para relacionar y/o asociar variables _____	30
	E) Elaboración de gráficos _____	30
XIV.	CONSIDERACIONES ÉTICAS _____	31
XV.	RESULTADOS _____	33
XVI.	DISCUSIÓN _____	39
XVII.	CONCLUSIONES _____	41
XVIII.	RECOMENDACIONES _____	41
XIX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	42
XX.	ANEXOS _____	46

## RESUMEN

**Introducción:** el dolor postoperatorio incrementa la morbilidad, la mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria; es fuente de importantes y numerosos de retrasos en el alta hospitalaria, así como también es motivo de readmisión de un buen número de pacientes

**Objetivo:** comparar cual es el mejor manejo de dolor postoperatorio al utilizar dexmedetomidina como premedicación vs manejo analgesico convencional (uso de ketorolaco en el transanestésico) en anestesia general balanceada en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

**Material y Métodos:** Fueron incluidos 60 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica en estado físico ASA I, II y III previa aceptación y firma del consentimiento informado; se trata de un estudio de cohorte aleatorizado, comparativo y prospectivo, el cual comparo dos grupos: 1: se aplicó dexmedetomidina como premedicación dosis 0.6 µg/kg + anestesia general balanceada, Grupo 2: sin premedicación + anestesia general balanceada.

**Resultados:** Al realizar el contraste de las mediciones de dolor mediante la EVA entre los grupos pudimos observar diferencias significativas entre ellos. Siendo mejores los controles de dolor en el grupo el cual se premedico con dexmedetomidina. Se vio un decremento sustancial de las mediciones de dolor en los pacientes con resultados estadísticamente significativos, lo cual concuerda con la literatura médica.

**Conclusiones:** La utilización de dexmedetomidina como premedicación, mejora la calidad de la analgesia en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con uso de anestesia general balanceada. Ya que en todas las mediciones obtuvimos mejores resultados en las mediciones de dolor respecto al grupo control.

**Palabras clave:** Dexmedetomidina, colecistectomía laparoscópica, dolor postoperatorio, Analgesia postoperatoria

## ABSTRAC

**Introduction:** postoperative pain increases morbidity, mortality and prolongs hospital stay; it is a source of important and numerous delays in hospital discharge, as well as being a reason for readmission of a good number of patients

**Objective:** to compare which is the best management of postoperative pain when using dexmedetomidine as premedication vs. conventional analgesic management (use of ketorolac in transanesthesia) in balanced general anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Material and Methods:** 60 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in physical status ASA I, II and III were included after accepting and signing the informed consent; This is a randomized, comparative and prospective cohort study, which compares two groups: 1: dexmedetomidine was applied as premedication at a dose of 0.6 µg/kg + balanced general anesthesia, Group 2: without premedication + balanced general anesthesia..

**Results:** When contrasting the pain measurements through the VAS between the groups, we were able to observe significant differences between them. The pain controls were better in the group which was premedicated with dexmedetomidine.

**Conclusions:** The use of dexmedetomidine as premedication improves the quality of analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with the use of balanced general anesthesia. Since in all the measures we obtained better results in the measures of pain with respect to the control group.

**Keywords:** Dexmedetomidine, laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain, postoperative analgesia

## INTRODUCCIÓN

Los tratamientos quirúrgicos corresponden a un gran número de manejos destinados a restablecer la salud de los pacientes. Dentro de estos, uno de los más frecuentes en nuestro país corresponde a la colecistectomía laparoscópica. En el hospital Fernando Quiroz Gutiérrez es una de las cirugías más frecuentes de forma electiva que se realizan al año.

Es de suma importancia un manejo multidisciplinario, y el papel del anestesiólogo es fundamental durante el periodo transanestésico por dotar de las medidas necesarias para una adecuada anestesia, así como mantener una analgesia efectiva en el postoperatorio.

El dolor, corresponde a una de las principales complicaciones de cualquier acto quirúrgico, de la cual la colecistectomía laparoscópica no está exenta, para disminuir el dolor postoperatorio es importante implementar la analgesia multimodal, adaptando los recursos con que cuenta el hospital, para poder tener un desenlace benéfico, con una disminución del dolor postoperatorio y así contribuir con una rápida recuperación

Por lo anterior que se ha propuesto el realizar un protocolo de investigación el cual pretende describir la efectividad de premedicar a los pacientes con dexmedetomidina para disminuir el dolor postoperatorio así como las náuseas y vómito en los pacientes de nuestro hospital.

## MARCO TEÓRICO

A nivel mundial se realizan alrededor de 313 millones de cirugías al año y una de las principales causas es por enfermedad por cálculos biliares. Afecta a la población del continente americano con una prevalencia que oscila entre un 11 y un 35 %; en Estados Unidos se ha descrito una prevalencia de 10 a 15 %, con una frecuencia de 750.000 colecistectomías al año.<sup>(1)</sup> México, presenta una prevalencia de 14,3 %, distribución más alta que en otros países desarrollados. Es una de las principales causas de consulta en cirugía general y se considera la enfermedad quirúrgica más prevalente en México, con 69 mil intervenciones al año.<sup>(2)</sup>

Desde la introducción de la cirugía laparoscópica, la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en la intervención quirúrgica de preferencia para los pacientes de colelitiasis. Entre las principales ventajas de esta cirugía se encuentran una mejor hemostasia, la reducción de las complicaciones pulmonares postoperatorias, la reducción cicatricial, la mejora de las funciones gastrointestinales,<sup>(3)</sup> una pronta recuperación y reincorporación a las actividades cotidianas, no sin remarcar que ésta debe cursar con una calidad analgésica adecuada, acorde a protocolos mundiales como ERAS. En los últimos 15 años ha aumentado el interés en las guías de recuperación y rehabilitación postoperatoria (ERAS). El enfoque para reducir la duración de la estancia hospitalaria es multifactorial e incluye objetivos de manejo para varios parámetros como la hemodinamia, administración de fluidos, ventilación, alimentación, motilidad intestinal, movilidad precoz y el manejo del dolor postoperatorio que debe ser un área de enfoque fundamental.<sup>(4)</sup>

La técnica laparoscópica utilizada en la colecistectomía es un procedimiento que comúnmente conlleva complicaciones como náuseas y vómitos. Durante la laparoscopia, el neumoperitoneo puede producir estimulación vagal, lo que provoca náuseas y vómitos;<sup>(5)</sup> por otra parte los pacientes que son sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, el dolor postoperatorio temprano es la queja más común y la razón principal de convalecencia prolongada después del

procedimiento quirúrgico.<sup>(6)</sup> Se calcula que aproximadamente el 50 % que son sometidos a procedimiento quirúrgico cursan con dolor moderado en la Escala Visual Análoga (EVA) de 4 a 6 puntos y hasta un 20 % intenso (EVA 7-10).<sup>(7)</sup> Específicamente 185 millones de personas sufrirán dolor que persistirá por días, semanas y meses después de su cirugía <sup>(8)</sup>

Una buena definición de dolor postoperatorio (DPO) es la dada por la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como la sensación presente en el paciente operado debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, o a la combinación de ambos. Se trata de un dolor que es predecible, al ser el resultado de una «agresión» planificada y deliberada al cuerpo del paciente, que aparece al inicio de la intervención quirúrgica y que termina, o debería hacerlo, con la curación de la enfermedad que lo ha originado. <sup>(9)</sup>

El dolor severo en el postoperatorio es uno de los factores de riesgo más consistentes, para el desarrollo de dolor crónico postquirúrgico, se presenta del 10% hasta el 50% de los pacientes después de la cirugía.<sup>(8)</sup> Tanto la intensidad como la duración del dolor agudo son predictores para desarrollar dolor crónico postoperatorio. Este se define como el dolor que aparece o aumenta de intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular y persiste 3 meses después de la cirugía o trauma.<sup>(9)</sup>

La etiología del DPO es multifactorial, intervienen mecanismos de sensibilización periférica y central, además del componente psicológico y social. <sup>(10)</sup>

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y sensibilizar los nociceptores. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos, los mecanorreceptores A $\delta$  (mielínicos) y los receptores C (polimodales amielínicos). Ambos tienen un umbral alto de activación. La sensación de dolor se produce por la

estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, pero también la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores, o lo que es lo mismo, disminuye su umbral de activación. <sup>(11)</sup>

En este fenómeno de *sensibilización periférica* participan diversas sustancias como las prostaglandinas, potasio, bradicinina, sustancia P, péptido asociado con el gen de la calcitonina, histamina, etc. Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su habilidad para transmitir la señal dolorosa.

Junto con el fenómeno de sensibilización periférica, existe también un fenómeno de *sensibilización central*, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, y es a lo que se denomina fenómeno de *wind-up*. Esta sensibilización central se produciría por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinapsis del asta posterior, de neurotransmisores, fundamentalmente sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, origina la despolarización de la neurona, y por el flujo mantenido de neurotransmisores, el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante su umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. En este proceso interviene también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel. <sup>(11)</sup>

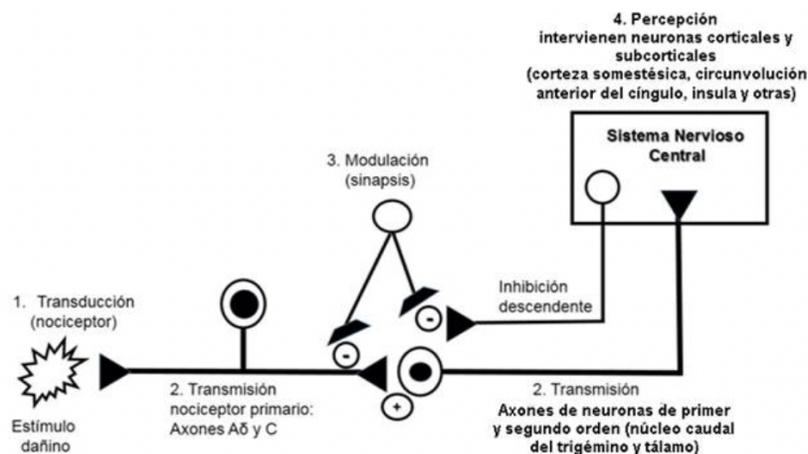
Para la mejor comprensión de las alternativas terapéuticas que tenemos en la relación con el tratamiento de DPO podemos considerar 4 fases de la producción de la lesión hasta la percepción de la misma:

*Transducción:* Proceso que involucra al *nociceptor* (receptor) elemento periférico de la terminación nerviosa por el cual los estímulos nocivos detectados son convertidos en actividad eléctrica en las terminaciones sensoriales de los nervios.

*Transmisión:* (fibras aferentes primarias, asta posterior y vías ascendentes) Propagación del estímulo nerviosos en forma de potenciales de acción hasta niveles sensoriales del SNC.

*Modulación:* Es el proceso mediante el cual se modifica la transmisión nociceptiva, a través de diversas influencias neurales (sinapsis), similares a aquellos procesos inherentes a cualquier otra sensación y son intrínsecos de la dimensión sensorial discriminativa del dolor. Los axones vinculados al tacto son de mayor diámetro (Aδ con una gruesa cubierta de mielina), y con una gran velocidad de transmisión, respecto a las vinculadas a la nocicepción, y mediante una inhibición presináptica se bloquea la transmisión de la señal nociceptiva.

*Percepción:* Es el proceso final mediante el cual la transducción, transmisión y modulación interactúan con la psicología propia del individuo, y genera la experiencia emocional final y subjetiva que se percibe como dolor, que siempre trae sensaciones de desagrado y deseo de evasión, que integran la experiencia dolorosa y que se refiere como los aspectos afectivo motivacionales del dolor y donde participan diferentes centros del encéfalo. <sup>(12)</sup>



Eventos electrofisiológicos en relación con la nocicepción. (12)

Por lo tanto el dolor postoperatorio severo no es inocuo, tiene efectos dañinos en la recuperación a corto y largo plazo, afectando a los pacientes y a veces, también a su familia.<sup>(8)</sup> El DPO incrementa la morbilidad, la mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria; es fuente de importantes y numerosos retrasos en el alta hospitalaria, así como también es motivo de readmisión de un buen número de pacientes. Además, es considerado un problema de salud y un tema de gran importancia a nivel mundial.<sup>(1)</sup> Como resultado del dolor postoperatorio, este prolonga la estancia en la unidad de cuidados postanestésicos(UCPA) aumentando los costos de atención médica y se asocia con eventos adversos durante la estadía hospitalaria. Se ha demostrado que el costo del sistema para brindar atención en la unidad de cuidados postanestésicos es comparable al de la unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>(13)</sup>

Dado el gran impacto negativo del DPO en el paciente es muy importante aliviarlo de cara a promover una curación y rehabilitación efectiva.<sup>(1)</sup> Se ha demostrado que el tratamiento analgésico adecuado disminuye la incidencia de complicaciones a corto y largo plazo, acelera la recuperación y reduce la estancia hospitalaria.<sup>(7)</sup>

En los últimos años se ha introducido el concepto de analgesia multimodal para el control de dolor posoperatorio, definida como el empleo simultáneo de distintas clases o modalidades de analgésicos que modulan diferentes vías de transmisión y receptores. La analgesia multimodal aúna la efectividad de los fármacos individuales en dosis óptimas, lo que maximiza la eficacia e intenta minimizar los efectos adversos.<sup>(14)</sup>

Este tipo de estrategia debe planificarse para cada tipo de paciente programado, y para cada tipo de intervención en un momento determinado, por ello, debemos diseñar una estrategia personalizada de analgesia multimodal teniendo en cuenta las opciones disponibles que cada vez son más numerosas.<sup>(15)</sup>

Ahora sabemos que es necesario reconocer en nuestra población: la variabilidad individual de cada paciente, los factores de riesgo potenciales para la presencia de

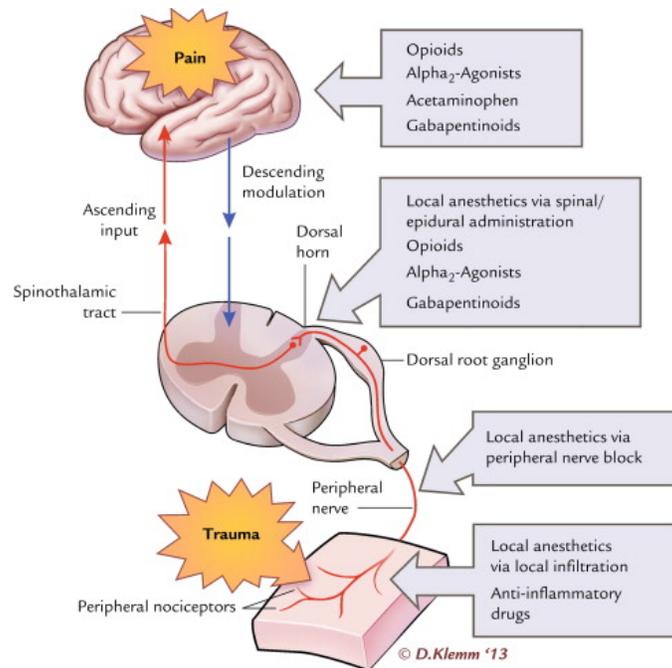
dolor severo, la intensidad de dolor esperada acorde a las intervenciones quirúrgicas realizadas y que los tiempos quirúrgicos prolongados tienen un impacto sobre los resultados en la analgesia. Una herramienta son las escalas unidimensionales de dolor como EVA (escala verbal análoga), EVN (escala verbal numérica) y la escala de caras, han sido recomendadas para la medición del dolor en guías internacionales.

Aspectos importantes de analgesia multimodal son:

- Infiltración de herida quirúrgica
- Utilizar AINE y/o paracetamol si no existen contraindicaciones
- Utilizar analgésicos por horario durante las primeras 48 horas del postoperatorio
- Utilizar alguna técnica regional/neuroaxial si es posible
- Considerar usar adyuvantes
- Indique rescates de tramadol en caso necesario; en caso de no ser adecuada la analgesia, considere dejarla por horario o en infusión
- Nunca combine AINE + AINE ya que se incrementan los efectos adversos y no mejora la analgesia <sup>(16)</sup>

Los coadyuvantes son compuestos que tienen una baja potencia analgésica. Sin embargo la sinergia con opioides, incrementa su efecto y favorecen una reducción en los eventos adversos provocados por los narcóticos cuando son utilizados para el control del dolor posoperatorio. Actualmente se ha propuesto por varios autores que la analgesia multimodal debe incluir principalmente técnicas regionales o neuroaxiales, uso de coadyuvantes (perfusiones de ketamina, lidocaína y dexmedetomidina) y por último el rescate opioide, lo cual, es una propuesta distinta a la de hace algunos años se recomendaba, donde los opioides eran el pilar principal de la analgesia, <sup>(17)</sup> pero debemos tener en cuenta los efectos adversos de los opides como náuseas, vómitos o íleo paralítico, que pueden retrasar la recuperación postoperatoria y la hiperalgesia inducida por opioides que limita el tratamiento en pacientes con antecedes de dolor crónico. El reto consiste en

encontrar un equilibrio entre optimizar tratamiento del dolor agudo postoperatorio y minimizar los riesgos del uso persistente de opioides después de la cirugía. (7)



Fármacos utilizados en analgesia multimodal (18)

Otro termino importante es Pre-emptive analgesia el cual se relaciona con el momento de la administración de la intervención analgésica antes del trauma y se mide en terminos de intensidad del dolor o resultados relacionados. El tratamiento preoperatorio es más efectivo que el tratamiento idéntico administrado después de la incisión o durante la cirugía. El punto clave es el momento de la administración «pre» insulto/cirugía.(19) asi tendra un resultado positivo en cuanto al dolor postoperatorio.

Ademas del DPO, las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) ocurren en el 20 al 30% de los pacientes, aunque en algunas condiciones, esta tasa aumenta al 70%, y ambos son la segunda complicación más común después de la cirugía. Esta complicación postoperatoria es una de las insatisfacciones del paciente en el postoperatorio(5) actualmente se gasta cientos de millones de dólares anualmente para reducir las complicaciones en los Estados Unidos. El género femenino y el uso

de opioides se consideran los principales factores de riesgo de NVPO las cuales son inducidas principalmente por la estimulación del nervio vago en el sistema gastrointestinal, los centros de emesis en la corteza y el tálamo, el sistema vestibular en el oído y/o la zona desencadenante de quimiorreceptores. Por lo tanto, varios receptores en la zona son el objetivo para el tratamiento de NVPO, como histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos tipo 2, así como el receptor 3 de 5-hidroxitriptamina, neuroquinina, sustancia P y receptores opioides.<sup>(20)</sup>

Una estrategia clave para mejorar el manejo del dolor perioperatorio persistente, disminuir las NVPO y reducir el tiempo en la UCPA incluye incorporar un enfoque de analgesia multimodal y reducir el uso de opioides. La dexmedetomidina, por lo tanto, es un componente crucial del enfoque de analgesia multimodal.<sup>(21)</sup> Una gran colección de estudios ha demostrado que la eficacia de la dexmedetomidina es superior a otros agentes en el entorno perioperatorio, tiene un mejor control del dolor en varios tipos de procedimientos laparoscópicos, los pacientes informan puntuaciones de satisfacción más altas después de la dexmedetomidina, lo que probablemente esté relacionado con la disminución del dolor y la disminución de las náuseas y los vómitos posoperatorios (NVPO).

### **Farmacocinética y farmacodinamia de la dexmedetomidina**

La dexmedetomidina es un agonista alfa-2 de acción corta potente, versátil y altamente selectivo con efectos sedantes, ansiolíticos, simpaticolíticos, analgesicos e hipnóticos. La dexmedetomidina es un agonista alfa-2 altamente selectivo similar a la clonidina. Con respecto a la especificidad del receptor alfa2:alfa1; La clonidina tiene una especificidad alfa2:alfa1 de 220:1; mientras que la dexmedetomidina tiene una especificidad de 1620:1 <sup>(21-22)</sup>

Posee diversos usos, entre los cuales destaca la sedación, analgesia, ansiolisis y efectos simpaticolíticos, fue aprobada por primera vez por la FDA en 1999 para la sedación de pacientes en cuidados intensivos y en 2008 se aprobó para la sedación

en procedimientos en pacientes no intubados.<sup>(23-24)</sup> La dexmedetomidina se usa ampliamente en la unidad de cuidados intensivos para la sedación de leve a moderada, como componente de la sedación consciente para procedimientos mínimamente invasivos, como endoscopias, sedación y pacientes pediátricos, también puede usarse como un componente del mantenimiento de la anestesia como anestésico intravenoso y, cuando se usa, reduce los requisitos anestésicos y analgésicos <sup>(25)</sup>

### **Mecanismo de acción**

Al actuar en los receptores  $\alpha_2$  adrenergicos produce sedación, a través de los receptores localizados en el locus ceruleus, modulación del dolor a nivel del cuerno dorsal e inhibición de la liberación de norepinefrina de las neuronas presinápticas. Aunque el mecanismo molecular no está del todo claro, es probable que se deba a la activación de las proteínas G inhibitoras y la vía del GMPc del óxido nítrico. La dexmedetomidina produce un efecto agonista después de unirse a los receptores acoplados a proteína G que tienen tres subtipos ( $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B y  $\alpha$ -2C). Los receptores  $\alpha$ -2A y  $\alpha$ -2c se encuentran principalmente en el SNC y  $\alpha$ -2B se encuentran en los vasos sanguíneos lisos. <sup>(21)</sup>

La dexmedetomidina se une selectivamente a los receptores  $\alpha$ -2A a través de los tres receptores, lo que inhibe la adenilciclase reduciendo los niveles de monofosfato de adenosina y provocando la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas. Esto conduce a la supresión de la conducción nerviosa al inhibir la entrada de calcio requerida para la fusión de vesículas de neurotransmisores. Este circuito de retroalimentación negativa conduce a la atenuación de la respuesta simpática y disminuye tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial y provoca una modificación del dolor mediada centralmente a través del asta dorsal. <sup>(21)</sup>

Estos efectos dependen de la concentración entre 0,2 y 0,3 ng/ml. La unión postsináptica  $\alpha$ -2 en el locus cereus y la médula espinal produce sedación y analgesia. Su afinidad por el receptor alfa-2 conduce a efectos vagolíticos que

conducen a bradicardia y vasodilatación. Se sabe que la dexmedetomidina imita el sueño natural mientras mantiene un ciclo fisiológico normal de sueño y vigilia. El paciente permanece despierto, lo que disminuye el riesgo de delirio. La depresión respiratoria es rara cuando se usa en dosis entre 0,2 y 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . <sup>(26)</sup>

### **Farmacocinética**

La dexmedetomidina es un fármaco altamente lipofílico y sigue el modelo bicompartimental, siguiendo una rápida distribución y redistribución. El volumen de distribución y eliminación parece verse afectado por el IMC del paciente, la función hepática, la unión a la albúmina plasmática y el gasto cardíaco. Aunque inicialmente se aprobó solo para uso intravenoso, ahora también está disponible en preparaciones intranasales y orales. Se absorbe bien por vía intranasal y bucal, estas vías podrían usarse para pacientes pediátricos o adultos que no cooperan.

Después de la administración intravenosa, se distribuye rápidamente con un tiempo medio de distribución ( $T_{1/2a}$ ) de 6 min seguido de un tiempo medio de eliminación ( $T_{1/2b}$ ) de 2 h. El inicio de la acción después de una dosis de carga IV suele ser de 5 a 10 minutos y alcanza su punto máximo en 15 a 30 minutos. La vía intranasal tiene un inicio de acción en 45 min con un efecto máximo en 90 a 100 min. No hay diferencia en el perfil farmacocinético de hombres o mujeres, y ambos tienen una unión a proteínas similar .

La dexmedetomidina se une en gran medida a las proteínas. Casi el 94% se une a la albúmina y la alfa-1-glicoproteína con un amplio volumen de distribución y se sabe que atraviesa fácilmente las barreras hematoencefálica y placentaria. El volumen de distribución en adultos es de alrededor de 1,3 a 2,4 L/kg

Su metabolismo es hepático y eliminación renal, se recomienda reducir la dosis en pacientes con función hepática deteriorada. La insuficiencia renal no afecta la dosificación de dexmedetomidina, pero los efectos sedantes pueden durar más. Esto podría deberse a una mayor cantidad de fármaco libre. <sup>(26-27)</sup>

<b>Farmacocinetica</b> <sup>(21,26,27)</sup>		
	Ph	4.5
	Pka	7.1
<b>Volumen de distribución</b>	Adulto	118L
	Prematuro	2.7 L/Kg
	RN termino	3.9 L/Kg
	Niño 2-11 años	2,2 L/Kg
	Unión a proteínas	94%
<b>T1 / 2a</b>	Vida media distribución	6 minutos
	Metabolimo	Hepatico
<b>T1 / 2b</b>	Vida media de eliminación	2 horas
<b>Aclaramiento</b>	Adulto	39 L/h
	Prematuro	0.3 L/kg/h
	RN termino	0.9 L/kg/h
	Niño 2-11 años	1 L/kg/h
<b>Biodisponibilidad</b>	Excrecion	Renal:95%./Fecal 4%
	Intravenoso	100%
	Intramuscular	73%
	Intranasal	65-84%
	Oral	16%
	Transdermica	54%

### **Dosis:**

Se infunde una dosis de carga de 1 µg/ml durante 10 min seguida de una dosis de mantenimiento de 0,2 a 0,7 µg/h; ajustado al nivel deseado de sedación y evitando cualquier efecto hipotensor. <sup>(21)</sup>

### **Efectos secundarios**

**Cardiovasculares:** Tiene una respuesta hemodinámica bifásica. Un bolo de dexmedetomidina en dosis altas puede provocar taquicardia y presión arterial elevada, mientras que un bolo en dosis bajas puede disminuir la presión arterial y disminuir el gasto cardíaco, pero preserva el gasto sistólico. Esto se debe a la vasoconstricción mediada por alfa-2, que eventualmente conduce a bradicardia mediada por barorreceptores y aumento de la actividad vagal, lo que resulta en hipotensión. La dexmedetomidina también produce una reducción de las catecolaminas circulantes, debido a sus efectos simpaticolíticos.

**Respiratorios:** A concentraciones plasmáticas bajas de 2,4 ng/ml, se conservan el impulso respiratorio y la respuesta ventilatoria del CO<sub>2</sub>. Con dosis crecientes, hay una ligera caída en el volumen corriente. Incluso a concentraciones supraterapéuticas de 14,9 ng/ml, el impulso respiratorio no se ve afectado.

Se ha observado una respuesta ventilatoria hipercápnica con el uso de dexmedetomidina y esta disminuye con la edad pero puede provocar depresión respiratoria, especialmente en la población anciana junto con otros hipnóticos u opioides que deprimen el impulso respiratorio. <sup>(26,27)</sup>

**Anciano:** Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados, especialmente los efectos secundarios hemodinámicos. Puede producirse hipotensión si se utiliza una dosis de carga de más de 0,7 µm/kg. Se recomienda tener precaución al usar dexmedetomidina en este grupo etario, debido a una mayor incidencia de hipotensión y bradicardia, ya que suelen tener numerosas comorbilidades.

Otros efectos secundarios incluyen: sequedad de boca y náuseas, fiebre, debilidad muscular, broncoespasmo (especialmente en pacientes asmáticos), depresión respiratoria, anomalías de la conducción, arritmia, bloqueo AV, taquicardia, síncope, neuropatía, parestesia, anomalía del potasio con cambios en el ECG, acidosis láctica y niveles elevados de glucosa. La taquifilaxia también puede ocurrir si se administra durante más de 24 horas como infusión intravenosa. <sup>(21,26)</sup>

### **Uso perioperatorio de dexmedetomidina para el dolor posoperatorio**

La respuesta analgésica a la administración de dexmedetomidina parece producirse a nivel de la raíz dorsal, donde los agonistas α-2 bloquean la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva. Se considera que los efectos analgésicos aparecen gracias a su mecanismo de acción en la proteína G inhibitoria, también activa las vías inhibitorias descendentes gracias al bloqueo de los receptores de aspartato y glutamato. De esta forma se puede atenuar la hiperexcitabilidad espinal, lo que ejerce un verdadero efecto preventivo al dolor. Dicho de otro modo, su acción

analgésica es debida a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal. <sup>(4)</sup>

Kaye A. observo existe variabilidad en el momento de la administración de dexmedetomidina sin consenso sobre el momento óptimo para la administración. Cuando se administra en el preoperatorio, se ha demostrado que una dosis única de 1 mcg/kg de dexmedetomidina administrada 10 minutos antes de la inducción reduce el uso de opioides en el posoperatorio. Múltiples estudios demuestran la eficacia de la dexmedetomidina intraoperatoria y también se ha demostrado que es superior al remifentanilo intraoperatorio, proporcionando una mejor analgesia posoperatoria con menos efectos secundarios. <sup>(21)</sup>

En un estudio Ye y colaboradores 2021 se encontró que la infusión intravenosa de dexmedetomidina 0,6 µg/kg y 0,8 µg/kg antes de la inducción podría reducir la respuesta de estrés durante la intubación, el neumoperitoneo que presentan durante la cirugía y la extubación en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, mantener la hemodinámica intraoperatoria más estable, reducir la incidencia y la gravedad de la tos durante la extubación, aliviar el dolor posoperatorio y disminuir tanto los requisitos de analgésicos posoperatorios como la incidencia de NVPO. Sin embargo, cuando se administró dexmedetomidina 0,8 µg/kg, retrasó el tiempo de recuperación respiratoria espontánea y extubación, y aumentó significativamente la incidencia de bradicardia. Eso muestra que la dexmedetomidina 0,6 µg/kg puede ser la dosis óptima administrada antes de la inducción para pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. <sup>(29)</sup>

Los pacientes con anestesia general a menudo se acompañan de reacciones adversas, como tos, agitación, hipertensión y taquicardia, y la incidencia de tos es de hasta el 82,5%. Los estudios han encontrado que la administración de dexmedetomidina durante la cirugía o al final de la cirugía puede atenuar el estrés, la tos, reducir el dolor posoperatorio y las NVPO.

Para cirugías cortas o cirugía ambulatoria como la colecistectomía laparoscópica, si la dosis de carga racional de dexmedetomidina antes de la inducción puede atenuar el estrés y la respuesta de la tos, aliviar el dolor posoperatorio y reducir las NVPO, mientras minimiza la influencia en el tiempo de recuperación y la frecuencia cardíaca (FC).

La intubación, el neumoperitoneo y la extubación durante la anestesia general son estímulos nocivos que pueden provocar una fuerte respuesta de estrés. Esto puede llevar a aumentar la concentración de catecolaminas como la epinefrina y la norepinefrina en la sangre y elevar la FC y la presión arterial, lo que provoca una serie de complicaciones como isquemia miocárdica, arritmia y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedades cardiocerebrovasculares. La aplicación intravenosa de dexmedetomidina en el período perioperatorio puede inhibir la liberación de epinefrina y norepinefrina al activar los receptores en el centro vasomotor medular, por lo que reduce el nivel de catecolaminas en la sangre en más del 50%, lo que es beneficioso para mantener la estabilidad hemodinámica intraoperatoria.<sup>(23,29)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la patología de la vías biliares tiene un lugar importante entre las principales causas de morbilidad que se atienden de forma quirúrgica siendo la colecistectomía laparoscópica un tratamiento resolutivo a su patología de base.

La presencia de dolor durante la recuperación del paciente constituye una piedra angular en su reinserción a las actividades cotidianas. Es por esto que dentro de la anestesia multimodal se han implementado numerosas combinaciones de fármacos, entre las cuales está el uso de los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como lo es la dexmedetomidina, la cual tiene múltiples usos como sedante, ansiolítico, efecto simpaticolítico y analgesico

El uso de dexmedetomidina ha favorecido la analgesia postoperatoria con múltiples estudios internacionales que hacen referencia a la analgesia de la colecistectomía laparoscópica. El tiempo para la aplicación de esta fármaco se ha usado frecuentemente durante la cirugía, sin embargo existen estudios que puede llegar efecto benéfico en el postoperatorio usándola únicamente como premedicacion antes del evento quirúrgico.

A nivel mundial, se cuentan con múltiples estudios para el uso de dicho fármaco. Sin embargo, es bien conocido que las características poblacionales favorecen distintas respuestas ante la diversa variedad farmacológica disponible. Es por esto que es pertinente la evaluación del efecto analgésico de este fármaco en población mexicana sometidos a colecistectomía laparoscopica

Por lo cual se genera la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia del uso de dexmedetomidina como premedicación para disminuir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica comparado con esquema analgésico habitual?

## JUSTIFICACIÓN

La colecistectomía es una de las cirugías más realizada a nivel global. En México la colecistectomía en hospitales de gobierno se realiza en alrededor de 50% de las veces por vía laparoscópica mientras que en hospitales privados alcanza hasta 90%.

Actualmente existe una incidencia importante del dolor postoperatorio en pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica. El adecuado manejo del dolor postoperatorio, puede reducir la estancia hospitalaria así como disminuir el costo hospitalario, y el uso de medicamentos de rescate.

Los tratamientos más utilizados para el control de dolor postoperatorio son opioides y antiinflamatorios no esteroides, pero no logran controlarlo completamente, por lo que ha sido necesario recurrir a diferentes fármacos para un mejor control del dolor postoperatorio.

En diferentes estudios se ha encontrado que la administración de dexmedetomidina usada como premeditación antes de la inducción en anestesia general balanceada en cirugías cortas o ambulatorias como colecistectomía laparoscópica, puede reducir el dolor postoperatorio, así como atenuar el estrés, la tos, las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), por lo que se planea realizar este estudio con el fin de demostrar que existe una disminución del dolor postoperatorio al utilizar dexmedetomidina como premedicación en anestesia general balanceada, disminuyendo el tiempo en la unidad de cuidados postanestésica (UCPA), un menor consumo de opioides, un alta hospitalaria más temprana y una mejora en la satisfacción del paciente sometido a colecistectomía laparoscópica en el Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez

## **HIPOTESIS**

H1 Hipótesis verdadera: El uso de dexmedetomidina como premedicación en anestesia general balanceada disminuye el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

H0 Hipótesis nula: El uso de dexmedetomidina utilizada como premedicación en anestesia general balanceada aumenta el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

HA Hipótesis alterna: no existe diferencia significativa con el uso de dexmedetomidina utilizada como premedicación en anestesia general balanceada y el dolor postoperatorio

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Comparar cual es el mejor manejo de dolor postoperatorio al utilizar dexmedetomidina como premedicación vs manejo analgesico convencional (uso de ketorolaco en el transanestesico) en anestesia general balanceada en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- o Comparar el dolor postoperatorio inmediato (120 minutos) y a las 8 horas en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica usando dexmedetomidina como premedicación vs analgesia convencional en el perioperatorio
- o Determinar el uso de medicamentos de rescate para el dolor en el postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica
- o Determinar la frecuencia de NVPO en pacientes premedicados con dexmedetomidina en anestesia general balanceada en colecistectomía laparoscópica

## MATERIALY METODOS

Tipo de estudio: estudio de cohorte, aleatorizado, comparativo y prospectivo

Lugar del estudio: Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez

Universo de trabajo: pacientes de 18 a 60 años de edad sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva en el Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez

Periodo: marzo – agosto 2022

### Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizará el siguiente programa:

<https://riskcalc.org/samplesize/>

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Reference Example

Two-sided (Unchecking the checkbox will perform the sample estimation for a one-sided test.)

Type I error rate,  $\alpha$  0.01 Power,  $1 - \beta$  0.85 Ratio of first samples to second samples,  $k$  1

Proportion Relative risk

$p_1$  0.14  $p_2$  0.80

Calculate

Sample size		
2-side significance level	0.01	
Power (1-beta)	0.85	
Ratio of sample size, first group/second group	1	
Probability of event in first group	0.14	
Probability of event in second group	0.8	
Result		
	Fleiss	Fleiss with correction for continuity
Sample Size - first group	13	16
Sample Size - second group	13	16
Total sample size	26	32

**Tipo de muestreo:** No Probabilístico, intencional y por conveniencia.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes sometidos a cirugía electiva colecistectomía laparoscópica
- Pacientes > de 18 años y < 60 años
- Pacientes que cuenten con un ASA I-II-III
- Pacientes que acepten y firmen consentimiento informado como parte del estudio

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes < de 18 años o > 60 años
- Pacientes que cuenten con un ASA IV-V
- Pacientes sometidos a cirugía de urgencia
- Pacientes con antecedente de NVPO, problemas cardiacos, función hepática y renal gravemente dañada, uso de opioides de manera crónica, alergia a dexmedetomidina o ketorolaco

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que requieran intubación prolongada postoperatoria
- Pacientes que se tenga que convertir a colecistectomía abierta
- Presencia de complicaciones durante la cirugía (hemorragia, perforación, necesidad de estudios complementarios CPRE)
- Paciente que presente muerte trans o postoperatorio mediato.
- Pacientes que no cuenten con consentimiento informado

## VARIABLES

Variable	Definición	Operacionalización	Naturaleza de variable	Escala de medición	Unidades de medición
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial.	Se realizará interrogatorio directo mediante la escala visual análoga para clasificar la intensidad del dolor	Cuantitativa	Puntuación de Escala visual análoga  Leve 0-3 Moderada 4-6 Intensa 7-10	Ordinal
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	Edad en años	Ordinal
<b>Sexo</b>	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Medida durante transanestésico y postoperatorio	Cualitativa	Hombre Mujer	Nominal
<b>Náuseas</b>	síntoma o la sensación subjetiva de malestar general con necesidad inminente de vomitar.	Se recolectará en el postoperatorio	Cuantitativa	Presencia Ausencia	Nominal
<b>Vómito</b>	Expulsión enérgica del contenido del tubo digestivo superior por la boca, como consecuencia de la contracción de la musculatura gastrointestinal y de la pared toracoabdominal	Se recolectará en el postoperatorio	Cuantitativa	Presencia Ausencia	Nominal
<b>Presión arterial media</b>	Es la presión promedio medida sobre un ciclo cardíaco completo. Esta presión determina el grado de irrigación de los tejidos.	Medida durante transanestésico y postoperatorio De acuerdo a la siguiente fórmula: $2 \text{ PAD} + \text{PAS} / 3$	Cuantitativa	mmHg	Ordinal
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto.	Medida durante transanestésico y postoperatorio	Cuantitativa	Normal 60-100 Bradicardia <60 Taquicardia >100	Ordinal

## DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohorte aleatorizado, comparativo y prospectivo. Se sometió dicho protocolo a revisión por los comités correspondientes para su elaboración, se inició la selección de las pacientes que cuenten con los criterios de inclusión y ninguno de eliminación, de manera aleatorizada al azar por tómbola para lograr la equivalencia de los grupos que una vez seleccionados.

A todos los pacientes del estudio se les realizó valoración preanestésica, contaban con ayuno >8 horas y se obtuvo su autorización por medio de firma de consentimiento informado (Anexo 1) Se agruparán en 2 grupos

- Grupo 1: se aplicó dexmedetomidina como premedicación dosis 0.6 µg/kg en una solución salina fisiológica de 50cc para 10 minutos antes de ingresar a quirófano
- Grupo 2: se aplicó únicamente 50cc solución salina fisiológica para 10 minutos antes de entrar a quirófano.

Se trasladaron a quirófano el día de la cirugía, inicio monitorización no invasiva estándar: Electrocardiograma (EKG), Presión Arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) y dióxido de carbono al final de la espiración (ETCO<sub>2</sub>), asegurándose una vía intravenosa de tamaño adecuado.

Se realizó preoxigenación con 100% oxígeno con mascarilla facial por 3-5 min. La inducción de la anestesia general fue realizada con midazolam 0,03 mg/kg, fentanilo a 4 µg/kg, lidocaína 1mg/kg, propofol 1-2 mg/kg y cisatracurio a 0.1 mg/kg intravenoso. Se realizó intubación traqueal, seguida de ventilación mecánica controlada. El flujo de oxígeno puro fue de 2 L/min, el volumen corriente fue de 6-8 ml/kg, la frecuencia respiratoria fue de 14 veces/min y la relación inhalación/exhalación fue 1:2. Parámetros respiratorios ajustados según ETCO<sub>2</sub> mantenidos entre 35-45 mmHg y SpO<sub>2</sub> por encima del 94%, el mantenimiento de la

anestesia fue con sevoflorano y cada 50 min se aplico fentanilo 1 µg/kg y cisatracurio en caso necesario. Se administrarán líquidos intravenosos ( solución hartmann o fisiológica 0.9%) aplicando la formula Holiday y Segar. Coadyuvante para la analgesia se utilizo ketorolaco 1mg/kg. Los analgésicos y relajantes musculares se suspendieron 30 min antes de finalizar la cirugía y la inhalación de sevoflurano se suspendió 10 min antes. Durante la cirugía, todos los pacientes fueron colocados en posición antiTrendelemburg, inclinación izquierda 15° aproximadamente y presión abdominal mantenida en 12 mmHg. Después de la cirugía, los pacientes cumplieron con las indicaciones de extubación (llamado por ojos abiertos y volumen tidal > 5 ml/kg), y se trasladó a la unidad de cuidados postanestésicos. En el transanestesico si el paciente presentó bradicardia <50 lpm se administro atropina a dosis 0.1mg/kg (mínimo 0.5mg).

En la UCPA se evaluó el dolor con escala visual analoga (EVA) asignando un número del 1 al 10 y la presencia de nauseas y vomito posoperatorio. Cuando las náuseas y vómito requirieron medicación, se administró ondansetrón 4 mg. Y cuando la EVA  $\geq$  7 se administró tramadol 1 mg/kg. Quedando registrado en hoja de recolección de datos (Anexo 2)

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### A. Revisión y corrección de la información

Se realizó la revisión de la información capturada en la base de datos de Excel para identificar aquellas pacientes que cuenten con criterios de eliminación.

### B. Clasificación y tabulación de los datos

Se categorizaron las variables necesarias para el análisis de los datos para el correcto cumplimiento de los objetivos del protocolo. Posteriormente, se realizó el análisis univariado de la información, para la construcción de tablas y cuadros que describan las características de la población estudiada.

### C. Estadísticos descriptivos

Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias y proporciones para variables categóricas; y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, las cuales se reportarán de acuerdo con su distribución, para lo cual, se utilizarán pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk.) tomando en cuenta el valor de 0.05 como estadísticamente significativo.

### D. Pruebas estadísticas por utilizar para relacionar y/o asociar variables

La comparación de medias entre variables con dos categorías en función de la naturaleza de las variables fue mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y la prueba de t de Student. El valor de  $p < 0,05$  será considerado estadísticamente significativo. Los datos serán analizados en el paquete estadístico SPSS

### E. Elaboración de gráficos

Posterior a la obtención de resultados, se tomaron aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas y se realizará la construcción de figuras gráficas para la representación de los datos obtenidos.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las investigaciones científicas en nuestro país están sujetas a normas y éticas las cuales se rigen a través de la constitución política de los estados únicos mexicanos en su artículo 4°, por la Ley General de Salud (LGS) en materia de investigación para la salud, y por la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 para los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humano, de forma internacional siempre apegada a la declaración de Helsinky como propuesta de principios éticos para la investigación en seres humanos

Este protocolo se apega a las leyes que rigen nuestro país en materia de investigación científica, así como las normas internacionales sobre los primeros éticos para la investigación médica en seres humanos mencionados anteriormente, siempre garantizando el bienestar del sujeto en estudio, su integridad física, el respeto a su dignidad y a la protección a sus derechos como marca la Ley General de Salud en su artículo 13 y la NOM-012-SSA3-2012 en el artículo 5.3

Así mismo se garantiza que no se expondrá al sujeto de estudio a riesgos innecesarios y los beneficios esperados con este serán mayores que los riesgos inherentes a la maniobra experimental como marca la NOM-012-SSA3-2012 en su artículo 5.7 y el código de Helsinky en su apartado número 16

Se asegura la total confidencialidad del sujeto en estudio y de toda la información que se recabe y se obtenga durante toda la investigación como lo marca la norma NOM-012-SSA3-2012 en su artículo 12.1, la ley General de Salud en el artículo 16 y la declaración de Helsinky en su apartado 24

Basándonos en la normativa de la Ley General de Salud, la norma oficial mexicana y el código de Helsinky la realización del estudio se llevará a cabo por el personal capacitado y bajo la supervisión del personal de salud competente participante en la investigación.

En el supuesto caso de que durante la realización del estudio alguno de los sujetos de estudio presentara algún efecto adverso comprendido como “conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan como consecuencia de la aplicación de maniobras experimentales previstas en un protocolo o proyecto de investigación para la salud en seres humanos y que potencialmente representen un riesgo para su salud”, se actuará conforme a la NOM-012-SSA3- 2012 en su art.8.9 dando aviso a las autoridades correspondientes y conforme el art. 11.2.1 de dicha norma donde se podrá retirar al sujeto de estudio del protocolo si se considera que el riesgo para él es mayor que el beneficio.

Se usará el consentimiento informado que cumpla las características normadas por la LGS en el art. 20, 21 y 22 el cual se encuentra anexo a este protocolo; en caso de que algún sujeto de estudio no pueda firmar, se realizará la firma a través de su representante legal o en caso de no saber firmar, se podrá utilizar su huella dactilar y la firma la hará la persona que el sujeto de estudio asigne, sacando dos copias, una para el sujeto de estudio y otra para el protocolo de estudio como se indica en la fracción IV y V del art. 22 de la LGS.

Se dará total libertad al sujeto de estudio para que en el momento que él así lo decida, pueda abandonar el estudio sin alguna represalia o sanción, si este así lo requiriera se le continuará dando la atención en salud necesaria como lo marca la NOM en su art. 11.2.

El riesgo del estudio conforme al art. 17 de la LGS se considera como riesgo mínimo ya que se trata de un estudio prospectivo cuya investigación se realiza con un medicamento de uso común, con amplio margen terapéutico y autorizado para su venta.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio de cohorte aleatorizado, comparativo y prospectivo para determinar el efecto analgésico del uso de Dexmedetomidina utilizada como premedicación en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica + anestesia general balanceada.

Se incluyeron 60 pacientes en total el estudio, dividiéndolos en dos grupos:

- Grupo 1: (30 pacientes): se aplicó dexmedetomidina como premedicación dosis 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en una solución salina fisiológica de 50cc para 10 minutos antes de entrar a quirófano
- Grupo 2: (30 pacientes) : se aplicó únicamente 50cc solución salina fisiológica 0.9% para 10 minutos como premedicación antes de entrar a quirófano.

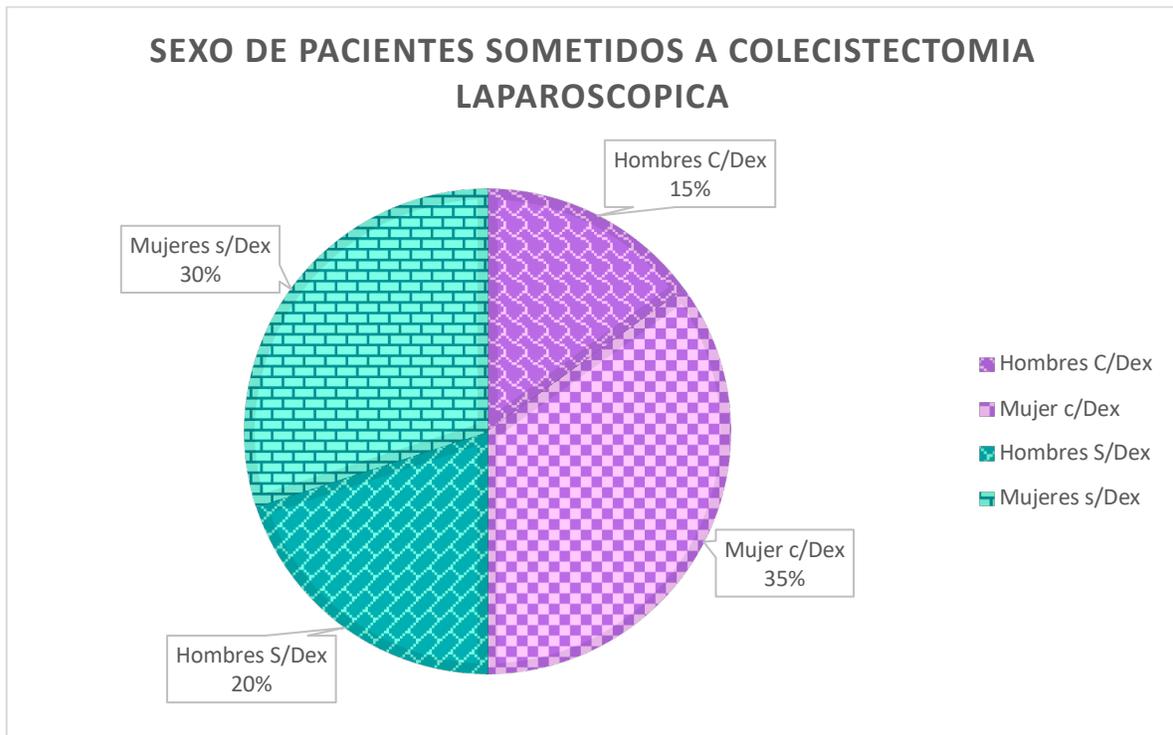
En cuanto a la edad de la población estudiada el promedio fue de 47.3 años con una mediana de 48 años, una edad mínima de 25 y máxima de 60 años. Desviación estándar (DE) de  $\pm 9.3$ , y el tiempo quirúrgico en promedio fue 102.6 minutos, con una mediana general de 102.5 minutos, (mínimo 45, máximo 165 min), DE  $\pm 32.6$ .

En relación con el sexo en total fueron 21 hombres y 39 mujeres incluidos en el estudio, de los cuales 9 hombres y 21 mujeres pertenecían al grupo 1 (con dexmedetomidina), mientras que el grupo 2 fueron 12 hombres y 18 mujeres. (Tabla

1) (Gráfica 1)

Sexo	General	Con dexmedetomidina	Sin dexmedetomidina
<b>Hombres</b>	21	9	12
<b>%</b>	(33.3%)	(15%)	(20%)
<b>Mujeres</b>	39	21	18
<b>%</b>	(66.6%)	(35%)	(30%)

Tabla 1. Sexo de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica



Gráfica 1. Sexo de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

La medición del dolor postoperatorio se realizó con la escala visual analógica (EVA) a las 2 horas del procedimiento, se los dividió en tres grupos dependiendo la severidad del dolor: leve (0-3 puntos), moderado (4-6 puntos) y severo (7-10 puntos), para el grupo 1 (sin dexmedetomidina): 24 pacientes presentaron dolor moderado y 6 pacientes dolor severo, y en el grupo 2 (con dexmedetomidina) 8 pacientes tuvieron dolor leve, 19 dolor moderado y 3 dolor severo a las 2 horas. (Tabla 2) (Gráfica 2)

Escala de EVA	Tratamiento Empleado		Total
	Sin dexmedetomidina	Con Dexmedetomidina	
Leve 0-3 pto	0	8	8
Moderado 4-6 pto	24	19	43
Severo 7-10 pto	6	3	9
Total	30	30	60

Tabla 2 Tabla cruzada: Evaluación del dolor mediante la escala EVA a las 2 horas postquirúrgicas

	P value
Chi-cuadrado de Pearson	.027
R de Pearson	.006
Correlación de Spearman	.001

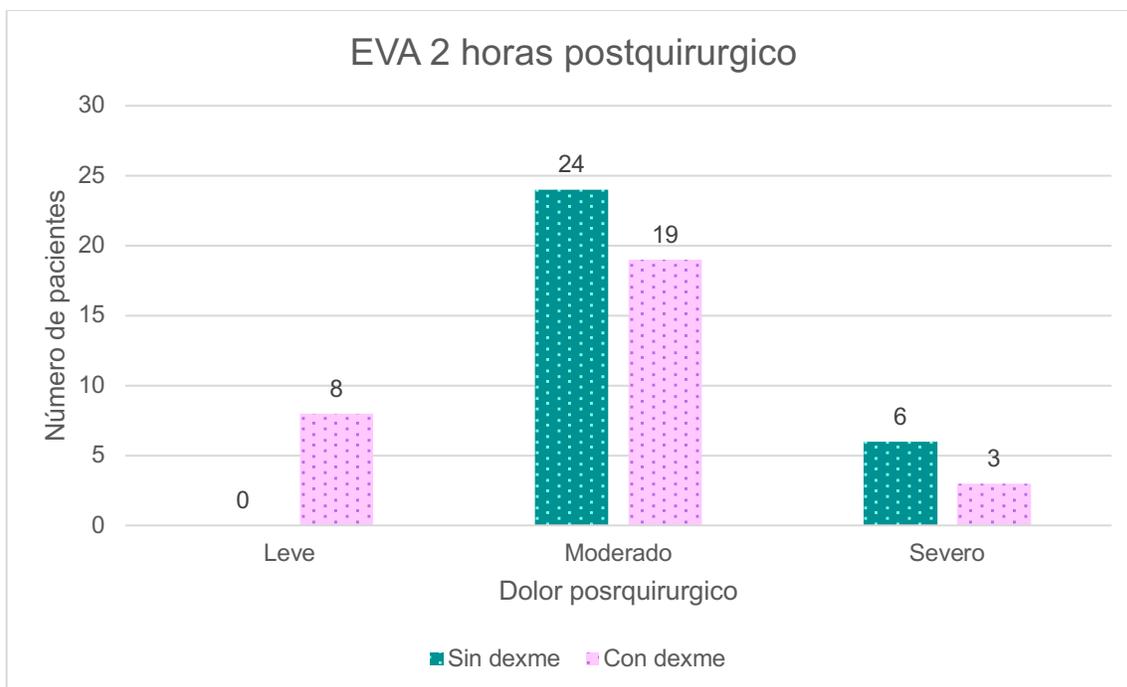


Gráfico 2: Evaluación del dolor mediante la escala EVA a las 2 horas postquirúrgicas

Igualmente se midió el dolor postoperatorio a las 8 horas con la EVA: para el grupo 1 (sin dexmedetomidina): 2 pacientes presentaron dolor leve, 21 pacientes dolor moderado y 7 pacientes dolor severo, y en el grupo 2 (con dexmedetomidina) 17 pacientes presentaron dolor leve, 13 dolor moderado y ningún paciente tenía dolor severo al momento de la evaluación. (Tabla 3) (Gráfica 3)

Escala de EVA	Tratamiento Empleado		Total
	Sin dexmedetomidina	Con Dexmedetomidina	
Leve 0-3 pto	2	17	19
Moderado 4-6 pto	21	13	34
Severo 7-10 pto	7	0	7
Total	30	30	60

Tabla 3 Tabla cruzada: Evaluación del dolor mediante la escala EVA a las 8 horas postquirúrgicas

	P value
Chi-cuadrado de Pearson	.001
R de Pearson	<.001
Correlación de Spearman	<.001

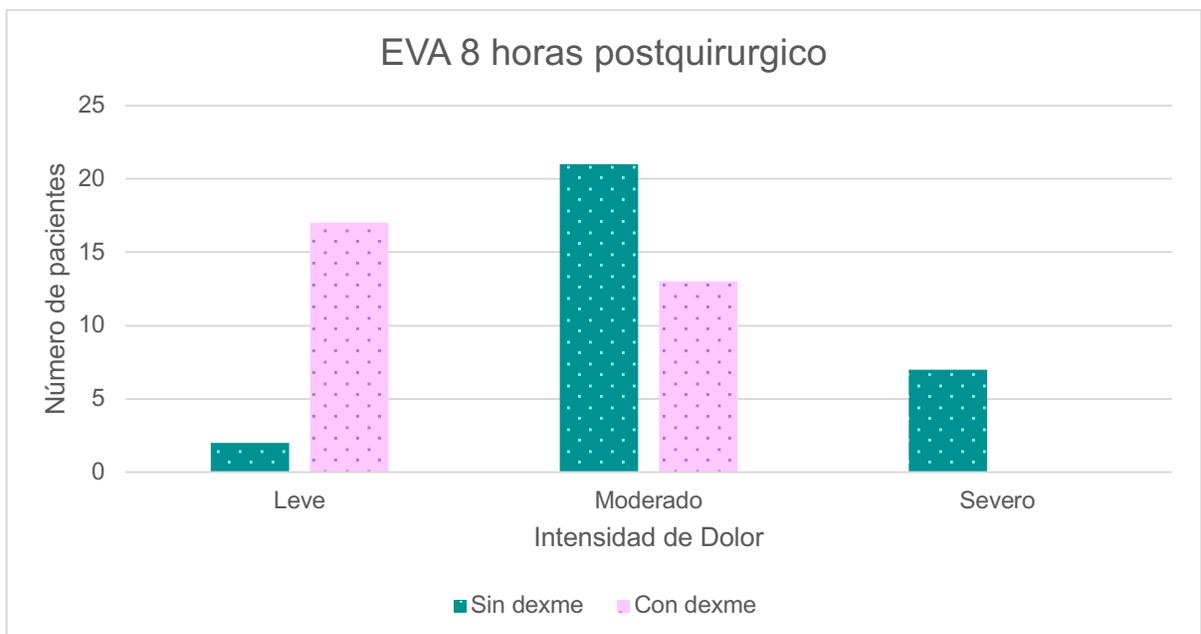


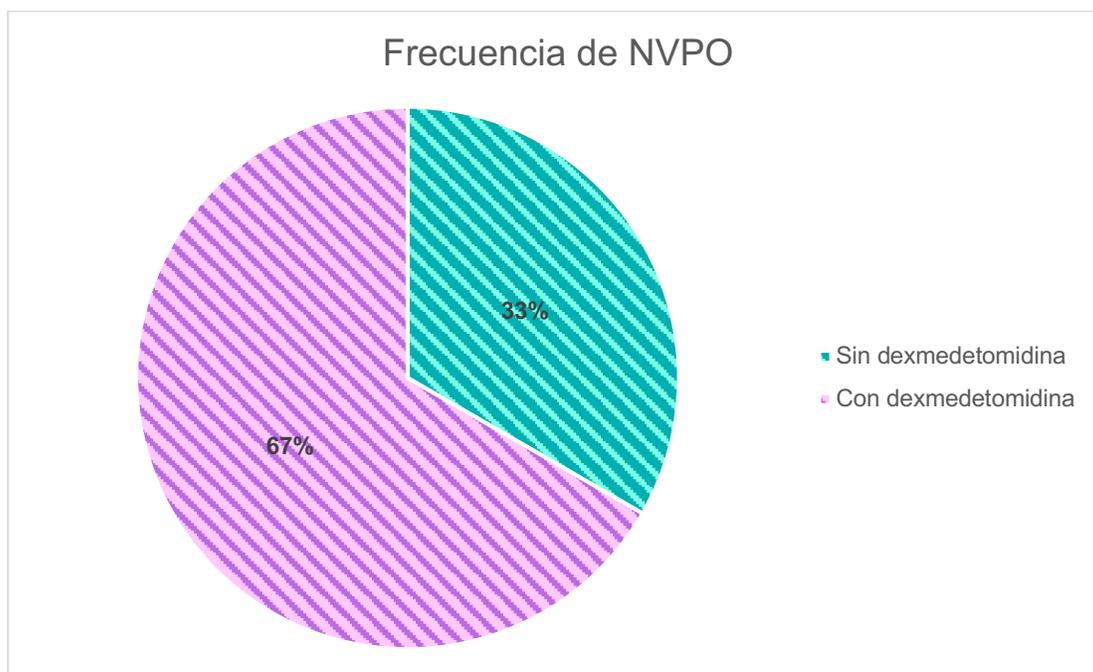
Gráfico 3: Evaluación del dolor mediante la escala EVA a las 8 horas postquirúrgicas

Al tener en cuenta la presencia de náuseas y vómito postoperatorio en nuestro estudio, se encontro que 12 pacientes presentaron NVPO, de los cuales 8 pacientes no se les habia admistrado dexmedetomidina como premedicación.

(Tabla 4) (Gráfica 4)

Variable	Total N (%)	%
Total de pacientes	12	20%
Con dexmedetomidina	4	33.3
Sin dexmedetomidina	8	66.6%

Tabla 4. NVPO presentes en pacientes sometidos a CL



Gráfica 4. NVPO presentes en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

Los pacientes que presentaron dolor severo en la UCPA, se les administron tratamiento de rescate a base de un opioide debil, Tramadol a dosis de 1mg/kg en una solución de 100cc NaCl 0.9% para pasar en 30 minutos, en nuestro estudio se encontro que 14 pacientes necesitaron tratamiento de rescate, de los cuales 10 pacientes no habian recibido premedicación con dexmedetomidina (Tabla 5) (Gráfica 5)

Variable	Total	%
Total de pacientes	14	23.3
Con dexmedetomidina	4	28.5
Sin dexmedetomidina	10	71.4

Tabla 5. Tratamiento de rescate en el postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

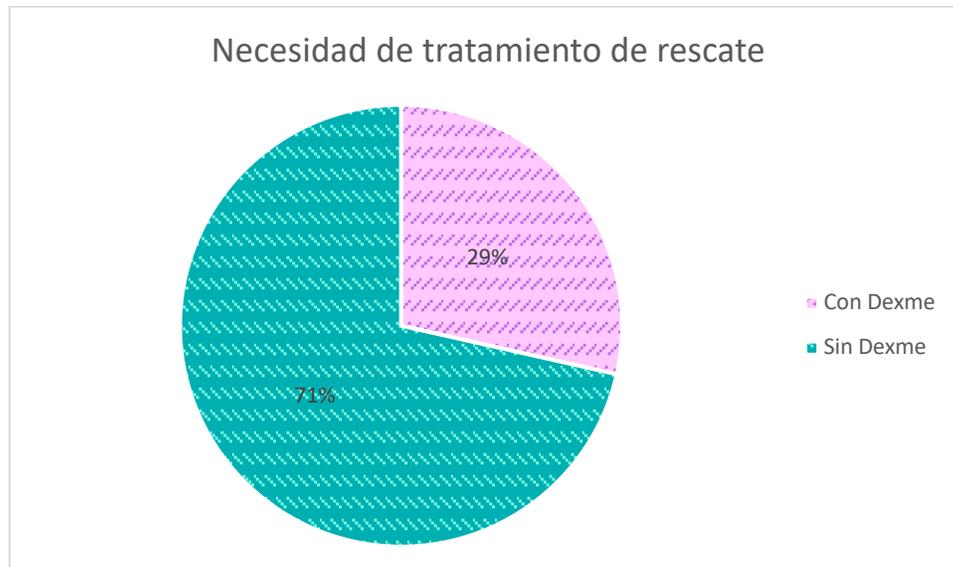


Tabla 5. Tratamiento de rescate en el postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

Es importante mencionar que durante el estudio realizado no se presentó ninguna reacción anafiláctica en los pacientes sometidos a la administración de Dexmedetomidina. Tampoco hubo evidencia de efectos adversos esperados como bradicardia o hipotensión significativa

Existe una correlación estadística significativa, obteniendo una  $p < .05$  en ambas mediciones aplicadas durante esta investigación para el manejo del dolor, por lo que se acepta la hipótesis verdadera: El uso de dexmedetomidina como premedicación en anestesia general balanceada disminuye el dolor post operatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

## DISCUSIÓN

Aunque el traumatismo de la colecistectomía laparoscópica es pequeño, el dolor postoperatorio sigue siendo el principal motivo que afecta la recuperación postoperatoria y prolonga la estancia hospitalaria. Estudios previos han demostrado que la dexmedetomidina podría aliviar eficazmente el dolor postoperatorio y mejorar la calidad de la recuperación postoperatoria. Para este estudio se eligió la colecistectomía laparoscópica debido a la frecuencia con la que se realiza en nuestro hospital, y para el manejo del dolor postoperatorio se premedicó a los pacientes con dexmedetomidina el cual es un agonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenergicos con alta selectividad, reduciendo el tono simpático, con propiedades sedantes, analgésicas, útiles como coadyuvantes en la anestesia.

En cuanto al grupo de edad la edad promedio fue de 46,8 años de edad, mientras que el sexo predominante sometido a colecistectomía laparoscópica, lo cual corresponde a lo descrito en la literatura, ya que esta patología tiene mayor incidencia en el sexo femenino <sup>(30,31)</sup>

Shariffuddin et al. demostró en un estudio controlado aleatorizado, que una sola dosis preoperatoria de dexmedetomidina de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en pacientes sometidos a ureteroscopia o colocación de stent ureteral resultó en una reducción clínicamente significativa del uso de anestésicos y opioides tanto intraoperatoria como postoperatoriamente. Informaron una reducción de la MAC de sevoflurano (0,6 (0,2) frente a 0,9 (0,1),  $p = 0,037$ ) necesaria para lograr una sedación adecuada, así como una reducción del 60 % del DPO. <sup>(32)</sup> Panchgar et al. tuvo resultados similares en cirugías laparoscópicas con una dosis de carga de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal y luego una dosis de mantenimiento de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante el resto del procedimiento. <sup>(33)</sup> En este estudio se encontró que el uso de dexmedetomidina al usarla como premedicación a dosis de 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 10 minutos antes de la inducción anestésica tiene efectos benéficos, en cuanto al DPO, ya que al comparar con los pacientes a los que no se utilizó premedicación, hubo disminución de la intensidad

de dolor en los que se utilizó dexmedetomidina evaluándolos a las 2 y 8 horas postoperatorias, Existe una correlación estadística significativa, obteniendo una  $p < .05$  en ambas mediciones aplicadas durante esta investigación para el manejo del dolor.

Qin Ye (2021) encontró que la infusión intravenosa de dexmedetomidina 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  antes de la inducción podría reducir la respuesta de estrés durante la intubación, neumoperitoneal y extubación en pacientes sometidos a CL, mantener la hemodinámica intraoperatoria más estable, reduciendo la incidencia y la gravedad de la tos durante la extubación, aliviar el dolor posoperatorio y disminuir tanto los requisitos de analgésicos postoperatorios como la incidencia de NVPO. Su estudio encontró que la infusión intravenosa de dexmedetomidina 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  antes de la inducción podría reducir significativamente las puntuaciones de EVA <sup>(29)</sup>, lo cual concuerda con los resultados obtenidos, los pacientes que fueron premedicados con dexmedetomidina presentaron menos dolor al evaluarlos en el postoperatorio, en cuanto a las NVPO 12 pacientes los presentaron de los cuales 4 pacientes (33.3%) habían recibido dexmedetomidina, si lo comparamos con el grupo control 8 pacientes presentaron NVPO, por lo que si hubo una disminución del dolor postoperatorio y las náuseas y vómito en las personas a las que se premedicó con dexmedetomidina.

Un metanálisis mostró que la dexmedetomidina podría aliviar el DPO y reducir la dosis de analgésicos posoperatorios, pero la dosis óptima de dexmedetomidina necesita más estudio.<sup>(34)</sup> En este estudio, el uso de medicamentos de rescate para el dolor en el postoperatorio fue mayor en los pacientes que no se utilizó dexmedetomidina. Sin embargo, otro estudio <sup>(34)</sup> mostró que un bolo de dexmedetomidina 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administrado preoperatoriamente, seguido de una infusión continua de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , podría reducir significativamente el consumo de analgésicos postoperatorios, pero tuvo poco efecto en las puntuaciones de la EVA. Eso puede estar relacionado con el tamaño pequeño de la muestra y la infiltración de la herida con anestésicos locales antes del neumoperitoneo.<sup>(35)</sup>

## **CONCLUSIÓN**

La administración de 0,6 µg/kg de dexmedetomidina mejora la calidad de la analgesia al utilizarla antes de la inducción en anestesia general balanceada, mejorando el dolor postoperatorio y disminuir las reacciones adversas postoperatorias como NVPO, de acuerdo con los resultados obtenidos, se pudo demostrar que el uso de la dexmedetomidina como adyuvante analgésico obtuvo mejores resultados en comparación al manejo habitual. El uso seguro de la dexmedetomidina, demostró la disminución efectiva del dolor a las 2 y 8 horas posteriores al procedimiento quirúrgico, evaluado mediante la escala EVA. Existe una correlación estadística significativa, obteniendo una  $p < .05$  en ambas mediciones aplicadas durante esta investigación para el manejo del dolor.

Por lo anterior, se recomienda el uso de dexmedetomidina como adyuvante anestésico en pacientes quirúrgicos para control de dolor postoperatorio.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda continuar con esta línea de investigación, con el fin de complementar los hallazgos encontrados y poder definir una postura respecto al uso de dexmedetomidina, como premedicación en pacientes a quienes se someta a colecistectomía laparoscópica con anestesia general balanceada, así como en otros procedimientos quirúrgicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abella-PP (2021). Control inadecuado del dolor agudo postoperatorio: prevalencia, prevención y consecuencias. Revisión de la situación en Latinoamérica, Rev Mex Anesthesiol; 44 (3): 190-199
2. Chama NA, Farell RJ, Cuevas VJ, (2021) Colectomía laparoscópica segura Qué es y cómo hacerla? ¿Cómo lo hacemos nosotros? Rev Colomb Cir;36:324-33
3. Singla D, Parashar A, Pandey V, Mangla M, (2019) Evaluación comparativa de dexmedetomidina y labetalol para atenuar las respuestas de estrés hemodinámico durante la colectomía laparoscópica en pacientes con hipertensión límite, Rev Esp Anesthesiol Reanim. 66(4):181-188
4. Martínez ÁT, Elizalde FF, Delgado CM, Cañas LL, Limón AJL, Pinto SME. (2021)Disminución del consumo de opioides con el uso de dexmedetomidina durante el periodo transanestésico. Acta Med GA, 19(4): 491-496
5. Reza N et al (2020) Comparison of the Effects of Haloperidol, Metoclopramide, Dexmedetomidine and Ginger on Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy, Journal of Medicine and Life 13(2): 206–210
6. Sinha SP, Sinha S, Sharma SC, Jain S, Hai A. (2013) of Tramadol V/s Diclofenac in Management of Post Laparoscopic Cholecystectomy Pain;01(03).
7. Buriticá AM, Vilá Justribo FJ, Montero MA. (2021) Eficacia y complicaciones de las técnicas analgésicas para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio moderado a intenso. Rev Soc Esp Dolor. 28(5):264-275
8. Zaslansky R, Chapman R, Meissner W.(2019) ¿Qué se puede hacer para mejorar el manejo del dolor perioperatorio? Rev Mexicana de Anestesiología, 42(3), 149-152
9. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. Lancet. 393(10180):1537-46.

10. Small C, Laycock H. (2020) Acute postoperative pain management. BrJ Surg. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903595/>
11. Rivera OA. (2016) Dolor agudo postoperatorio, Rev Mexicana de Anestesiología, 39,(1): S174-S177
12. Perez RA, Jimenez GJ, (2018) Regiones del encéfalo vinculadas a la interpretación del dolor, Revista Habanera de Ciencias Médicas, 17(3): 386-395
13. Cheuk KJ (2022), The Effect of Dexmedetomidine on Postanesthesia Care Unit Discharge and Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis, Anesthetic Clinical Pharmacology 134(6): 1229-1244
14. Montero AA, (2020) Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). 46(4): 284-285
15. Matute M, Montero A. (2017). Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 64(8), 467-471
16. Garduño LA, Castro GL, Acosta NV, (2019) Evaluación del dolor postoperatorio, estandarización de protocolos de actuación, y mejora continua basada en resultados, Rev Mexicana de Anestesiología, 42(3), 160-166
17. Garduño LA (2019) Uso de coadyuvantes en dolor postoperatorio, Rev Mexicana de Anestesiología, 42(3), 226-229
18. Golembiewski J. Dasta J. (2015) Evolving Role of Local Anesthetics in Managing Postsurgical Analgesia, Clinical Therapeutics 37(6): 1354-1371
19. Rascón-Martínez DM. (2019) Analgesia preventiva en el dolor postoperatorio, Rev Mexicana de Anestesiología, 42(3), 221-223
20. Ehsan Motaghi, PhD, (2021) Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Breast Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of PeriAnesthesia Nursing 36: 179-186

21. Kaye A D, et al, (2020), Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain, Current Pain and Headache Reports, 24(21): 3-13
22. De Cassai A et al. (2021) Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation: A meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. Journal of Clinical Anesthesia 72 110287
23. Kychenthal C et al. (2021) Dexmedetomidina en dolor visceral, Rev Chil Anest; 50: 349-354
24. Huang X et al. (2021), Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Sleep Quality: A Systematic Review, Drug Design, Development and Therapy: 15: 2161–2170
25. Chandralekha Kruthiventi MD et al. (2020), Postoperative nausea and vomiting after bariatric surgery and dexmedetomidine anesthetic: a propensity-weighted analysis, Surgery for Obesity and Related Diseases 16: 545–553
26. Duarte-Medrano MD (2020) Dexmedetomidina, tendencias y actuales aplicaciones, Rev. Chil. Anest; 51 (3): 265-272
27. Seongheon Lee (2019) Dexmedetomidine: present and future directions, Korean Journal of Anesthesiology, 72(4): 323-330
28. Crowe G, Atterton B, Moran L, (2022), Perioperative Applications of Dexmedetomidine, Anaesthesia tutorial of the week 469: 1-8
29. Ye et al. (2021) Effects of dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics, recovery profile and postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial, BMC Anesthesiology, 21(63): 1-10
30. Álvarez-Villaseñor AS, et al (2017) Colelitiasis en el embarazo y posparto. Prevalencia, presentación y consecuencias en un hospital de referencia en Baja California Sur, Gaceta Médica de México; 153

31. Blas AR, et al (2015) Incidencia de enfermedad vesicular y sus complicaciones, en pacientes sometidos a cirugía de obesidad en el CMN «20 de Noviembre», Rev Cirugia endoscopica, 15(1-4): 30-34
32. Shariffuddin II, Teoh WH, Wahab S, Wang C. (2018) Effect of single dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. BMC Anesthesiol BioMed Central; 18:3.
33. Panchgar V, Shetti AN, Sunitha HB, Dhulkhed VK, Nadkarni AV.(2017). The effectiveness of intravenous dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, analgesic requirement, and side effects profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. Anesth Essays Res Wolters Kluwer – Medknow Publications. 11(72-7)
34. Wang X, Liu N, Chen J, Xu Z, Wang F, Ding C. (2018), Effect of intravenous dexmedetomidine during general anesthesia on acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Pain.;34(12):1180–91.
35. Park JK et al (2012). Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? Korean J Anesthesiol; 63(5):436–40.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Ciudad de México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_, identificado con número de expediente \_\_\_\_\_, certifico que en pleno uso de mis facultades mentales acepto participar

en el estudio **“Comparación de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general balanceada en cirugía de colecistectomía laparoscópica usando dexmedetomidina como premedicación vs manejo convencional”**, el cual se llevará a cabo en el Hospital General “Dr Fernando Quiroz Gutiérrez” en el periodo comprendido de marzo a agosto del 2022, mismo que está avalado por el comité de ética institucional, teniendo como objetivo principal describir la efectividad del uso de dexmedetomidina para el control del dolor post-quirúrgico en los pacientes programados para colecistectomías laparoscópicas

Certifico que he sido informado sobre el procedimiento que se llevará a cabo, los datos que se me solicitarán, la hoja de recolección de datos que se llenará, así como los beneficios y alternativas a dicho manejo. Se me han explicado claramente los riesgos que implica y las probables complicaciones que podrían presentarse; tales como reacción alérgica al fármaco administrado, desarrollo de somnolencia, mareo, náusea y/o vómito, entre otros; y el tratamiento que se dará a las mismas en caso de ser necesario.

De igual manera se me garantizó que en todo momento tendré acceso a la información obtenida, así como la libertad de retirarme del estudio en el momento en que desee. Teniendo en cuenta todo lo anterior y de manera libre y voluntaria doy mi consentimiento para participar en este proyecto.

Nombre y firma del Investigador principal

Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_

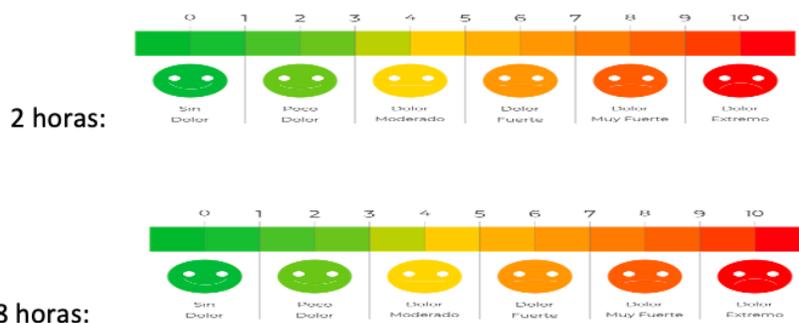
## ANEXO 2

### Comparación de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general balanceada en cirugía de colecistectomía laparoscópica usando dexmedetomidina como premedicación vs manejo convencional

Fecha: \_\_\_\_\_ Grupo **1** **2**  
Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

ASA: I II III IV V  
Tiempo quirúrgico: \_\_\_\_\_ Dosis dexmedetomidina \_\_\_\_\_  
Tiempo Anestésico: \_\_\_\_\_  
Sangrado: \_\_\_\_\_ ml

#### Evaluación dolor postoperatorio: Escala visual Analoga



Presencia de NVPO:  Sí  No

Bradicardia transoperatoria:  Sí  No

Uso de Opiode en Postoperatorio (tramadol)  Sí  No