





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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
ANESTESIOLOGÍA**

**“EFICACIA DE NABILONA COMO ADYUVANTE ANALGÉSICO DURANTE LA  
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE  
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA**

**PRESENTADO POR  
DRA. JESSICA MAGALI ROSAS SALDÍVAR**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGÍA**

**DIRECTORA DE TESIS  
DRA. ARIZBE RIVERA ORDOÑEZ**

**-2015-**

**“Eficacia de Nabilona como adyuvante analgésico durante la anestesia general balanceada en pacientes intervenidos de Colectomía Laparoscópica”**

Autora: Dra. Jessica Magali Rosas Saldívar.

Vo. Bo.

Dra. María Maricela Anguiano García.

---

Profesora Titular del Curso de Especialización en Anestesiología.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

---

Director de Educación e Investigación.

**“Eficacia de Nabilona como adyuvante analgésico durante la anestesia  
general balanceada en pacientes intervenidos de Colecistectomía  
Laparoscópica”**

Dra. Jessica Magali Rosas Saldívar.

Vo. Bo.

Dra. Arizbe Rivera Ordoñez.

---

Directora de Tesis

Médica Adscrita al servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios y a mis padres, a quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, comprensión y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de mi vida, haciendo este triunfo compartido y esperando que comprendan que mis ideales y esfuerzos son inspirados en ustedes. A mi hermano Manuel, porque a pesar de todo, siempre estuvo a mi lado apoyándome, escuchándome y llenándome de esa fuerza y convicción para seguir adelante.

A mi esposo Mario Alberto, mil gracias por acompañarme en este proceso día a día. Porque tu amor, comprensión, paciencia y fortaleza me permitieron que pudiese llegar a nuestra meta. Te amo vida mía, porque eres mi amor, mi cómplice y mi todo. A nuestro hijo Gabriel Emiliano, porque su presencia ha sido y será siempre el motivo más grande para dar lo mejor de mí.

A los profesores que me han acompañado durante el largo camino, brindándome siempre su tiempo, apoyo y orientación durante el ejercicio de nuestro trabajo, con profesionalismo en la adquisición de conocimientos para mi formación.

Debo de agradecer de manera especial y sincera a la Dra. Arizbe Rivera por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo, así como su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de este trabajo, sino también en mi formación como anestesióloga. Es imposible describir en unas breves palabras el grado de agradecimiento que siento hacia ella, así como la admiración por su labor clínica, docente, investigadora y su calidad humana.

A mi maestra y tutora la Dra. Maricela Anguiano, un gran mensaje de gratitud, por su dedicación, paciencia y trabajo que me hicieron cultivar buenos principios para el desempeño de mi vida profesional.

Y a todos los que no mencioné y tuvieron que ver en mi formación como especialista. Con la promesa de seguir siempre adelante.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	8
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3. RESULTADOS .....	19
4. DISCUSIÓN .....	27
5. CONCLUSIONES .....	29
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30

## RESUMEN

**Objetivo:** Valorar la eficacia de la premedicación con 2mg de nabilona como adyuvante analgésico al citrato de fentanil durante la anestesia general balanceada en pacientes intervenidos de Colectomía Laparoscópica. **Material y Método:** El universo de pacientes se obtuvo mediante la fórmula para cálculo de muestra, realizando un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y cuasi-experimental. Se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad, ASA 1 y 2, con un IMC  $<30 \text{ kg/m}^2$ , programados de forma electiva para colectomía laparoscópica bajo anestesia general. Se excluyeron del estudio sujetos intervenidos de urgencia, pacientes embarazadas o lactando, con adicciones, con enfermedades psiquiátricas o con alergia a los medicamentos utilizados. Como criterio de interrupción fue el diferimiento o suspensión de la cirugía y como criterio de eliminación el que presentaran efectos adversos severos al administrar medicamentos, que la cirugía se convirtiera en colectomía abierta o que el paciente presentara complicaciones perioperatorias que requirieran manejo por la UCI. Se formaron 2 grupos, 1 y 2 de manera aleatoria. A los integrantes del grupo 2 se les dieron 2mg de nabilona vía oral 2 horas previas al procedimiento quirúrgico. En ambos grupos se utilizó un protocolo de inducción establecido y el mantenimiento transanestésico se proporcionó con Desflurano y citrato de fentanil en infusión continua, registrando dosis total de citrato de fentanil y concentración plasmática calculada del mismo. Así mismo se registraron efectos adversos asociados a la administración de medicamentos y la presencia de dolor postquirúrgico. **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas calculadas ( $p < 0.000$ ), mostrando que el grupo que se medicó con nabilona utilizó 45.5% menos citrato de fentanil durante el transanestésico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de dolor postquirúrgico ( $p > 0.05$ ). **Conclusiones:** La combinación de nabilona con los opioides es un mecanismo por el que se produce una analgesia adecuada durante el transanestésico, en ausencia de efectos secundarios importantes. Sin modificaciones en la presencia de dolor postquirúrgico, por lo que será necesario la aplicación de una analgesia multimodal para su manejo.

**Palabras clave:** *Nabilona, adyuvante analgésico, colectomía laparoscópica, anestesia general balanceada.*

## 1. INTRODUCCIÓN

La colecistectomía laparoscópica impone nuevos retos al anestesiólogo, debiéndose conocer en profundidad los cambios que ocurren a nivel hemodinámico y respiratorio a causa del neumoperitoneo establecido y a la influencia de los cambios de posición necesarios para realizar dicha técnica, lo que obliga al anestesiólogo a emplear métodos que además de permitir óptimas condiciones quirúrgicas, brinden al paciente una amplia seguridad.

En la cirugía laparoscópica se presentan diversos cambios hemodinámicos como la disminución del gasto cardíaco, elevación de la presión arterial y elevación de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, siendo producidos por mecanismos hormonales y mecánicos, relacionados al neumoperitoneo. Dichos cambios hemodinámicos muchas veces son confundidos con un plano anestésico superficial. El punto clave en pacientes manejados con anestesia general es brindarles una adecuada sedación y analgesia perioperatoria; logrando así una emersión anestésica de mejor calidad y que tolere los efectos postquirúrgicos de la cirugía. La anestesia general es el método de elección en pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica, dado que permite al anestesiólogo una adecuada protección de la vía aérea, excelente relajación muscular, nulas molestias producidas por el neumoperitoneo, menor riesgos de complicaciones, un control preciso de la ventilación y modificar los parámetros ventilatorios con base en las alteraciones que puedan presentarse, brindándole una opción segura y eficaz.<sup>1</sup>

El término y el concepto de anestesia general balanceada fue descrito por Lundy en 1925, éste nos hace referencia al uso concomitante de varios fármacos para alcanzar un adecuado plano anestésico; la lógica de la técnica era disminuir los requerimientos de los diferentes fármacos con el fin de minimizar los efectos adversos que pudieran derivar su uso. La anestesia general es un proceso

dinámico el cual debe producir rápidamente inconciencia, manteniendo un estado hipnótico que esté asociado con relajación neuromuscular y analgesia suficiente para permitir un control adecuado de la respuesta simpática, ofreciendo a la vez una rápida recuperación y retorno al estado de alerta.<sup>2</sup>

Para este tipo de procedimientos, los opioides son administrados con frecuencia en el período transoperatorio con el fin de proveer un nivel basal de analgesia útil tanto en el período transanestésico como en el postoperatorio inmediato; siendo el más frecuentemente utilizado el citrato de fentanil, opioide sintético de corta duración, con características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo hacen ideal para el rápido alivio del dolor episódico breve, quedando a criterio del anesthesiólogo su utilización.<sup>3</sup>

El tratamiento del dolor se ha convertido en un área cada vez más investigada en medicina en los últimos años, habiendo avances en diversos campos que lo competen. Aunque los opioides siguen siendo una parte integral en las estrategias de control del dolor perioperatorio, ahora hay énfasis en el uso de fármacos adyuvantes, que a través de la sinergia fisiológica o farmacológica mejoran el control del dolor y reducen el uso de opioides.<sup>4</sup>

A través de la historia de la humanidad se encuentran diversos ejemplos de la utilización de los cannabinoides. Huellas de  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC), el componente psicoactivo de la Cannabis sativa (marihuana), se han encontrado en momias egipcias desde el año 950 A.C., pueblos del Medio Oriente, la India y China han utilizado los cannabinoides como analgésicos, antiespasmódicos, antieméticos, estimulantes del apetito e hipnóticos.<sup>5</sup>

Se hace referencia a la existencia de un mecanismo cannabinoide endógeno, que actúa en varios niveles en la vía del dolor, un sistema que es distinto de, pero paralelo a, la participación de los opioides.<sup>6</sup>

Se denomina cannabinoide a «todos los ligandos de los receptores cannabinoides y sus compuestos asociados incluyendo los ligandos endógenos de los receptores y análogos sintéticos». Se encuentran cerca de 60 diferentes cannabinoides en la planta *Cannabis sativa*; los compuestos con mayor actividad identificada al momento son:  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), Cannabigerol (CBG), Cannabicromeno (CBC), Cannabidiol (CBD) y Cannabinol (CBN).<sup>7</sup>

Los endocannabinoides actúan como neuromoduladores, siendo derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los derivados de la planta. Entre los endocannabinoides identificados se encuentran la N-araquidonil-etanolamida (anandamida), 2-araquidonil-glicerol (2AG), éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladin), O-araquidonil-etanolamida (virodhamina), y la N-araquidil-dopamina (NADA). La anandamida y NADA no sólo se acoplan a los receptores cannabinoides sino que también comparten la habilidad de la capsaicina, activando receptores vallinoides (TRPV1).

Se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, CBr1 y CBr2. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenil ciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPc), también se han observado otros mecanismos de acción, como la interacción con canales de iónicos como  $Ca^{++}$  y  $K^+$ ; ambos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (metabotrópicos) siendo los CBr1 los más abundantes y extensamente distribuidos en el cerebro.

Los CBr1 se encuentran principalmente en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP), se encuentran con relativa abundancia en partes del cerebro que controlan las sensaciones viscerales, incluyendo la náusea y el vómito; aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Los receptores CBr1 son 10 veces más abundantes que los

receptores opioides  $\mu$ , estos últimos responsables de los efectos de los opioides. También existe un incremento de los receptores CBR1 en la materia gris periacueductal, en ganglio trigeminal, en el núcleo del rafe dorsal y las astas dorsales de la médula espinal, regiones todas involucradas en la modulación y transmisión nociceptiva. Su activación, da lugar a la inhibición de los receptores GABA, modula la transmisión glutamatérgica vía receptores NMDA, inhibición de los receptores dopaminérgicos tipo 1 (D1), activación de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y alfa 2-adrenérgicos, bloqueo de los receptores serotoninérgicos (5-HT2A y 5-HT3), y sinergismo con la actividad de los receptores opioides.

Los receptores cannabinoides CBR2 se ubican principalmente en células del sistema inmunológico, entre ellas bazo, timo, amígdalas, mastocitos, leucocitos y médula ósea. El receptor CBR2 tiene una homología del 48% con el receptor CBR1 en su secuencia de aminoácidos. La activación del receptor CBR2 disminuye la respuesta humoral mediante la inhibición de la activación las células NK, disminución de la producción de interferón gamma (IFG), aumento de la producción de citocinas inhibitoras (Th2) y disminución de citocinas estimulantes (Th1). Asimismo reduce la inmunidad antitumoral, por lo que poco a poco se está convirtiendo en blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides.<sup>8</sup>

La nabilona es un fármaco sintetizado desde 1981, en 1985 la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó las cápsulas de nabilona para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia. Sin embargo no llegó a comercializarse en los E.U. y la farmacéutica dejó de fabricarlo en 1989. No fue hasta el 2006 que la nabilona consiguió de nuevo su aprobación por la FDA para poder ser recetada.

La nabilona es un dibenzopirano; análogo sintético del THC, no tetrahidrocannabinol por contar con una estructura química muy distinta. La nabilona es un compuesto cristalino blanco, con un peso molecular de 372 Da. El nombre químico de nabilona es trans ( $\pm$ ) -3 -(1, 1- dimetilheptil)- 6, 6a, 7, 8, 10, 10a- hexahidro- 1- hidroxil- 6, 6- dimetil- 9H- dibenzo (b,d) pirano- 9-ona; la fórmula empírica es C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>.<sup>9</sup>

La nabilona es un fármaco con un perfil farmacocinético diferente. Su inicio de acción es más lento (60-90min) pero con mayor duración (8-12hrs), contando con un tiempo máximo y una vida media plasmática mucho menor (2hrs para ambos). Otra diferencia importante con respecto a los otros cannabinoides, es que ésta no es detectada en las pruebas de inmunoanálisis de multiplicación enzimática realizadas en orina (EMIT), hecho que constituye una prueba de dopaje.

La nabilona administrada por vía oral es rápidamente absorbida en el intestino delgado, con una biodisponibilidad del 95%. Cuenta con un volumen de distribución muy amplio, liposoluble. La concentración plasmática máxima (10ng/mL) ocurre a las 2 horas después de su administración oral de 2mg.

Existen dos vías metabólicas principales involucradas en la biotransformación de la nabilona. Una es la reducción enzimática estereo-específica a dos metabolitos, RRS y SSS carbinoles (isómeros), la segunda vía metabólica es la oxidación enzimática directa de la cadena lateral alifática, sin reducción previa de la molécula 9-ceto, a la producción de análogos carboxílicos e hidroxílicos, siendo ésta la que parece ser la más importante en el humano.

El fármaco y sus metabolitos son eliminados principalmente en heces (65% aproximadamente) y en menor extensión en la orina (20% aproximadamente). La vía excretora principal es el sistema biliar.<sup>10</sup>

Los cannabinoides actúan por sí solos en las vías de dolor, las investigaciones han mostrado que tiene un efecto sinérgico con opioides para proveer al paciente de un mayor alivio del dolor.<sup>11</sup> Los efectos de la estimulación de los receptores cannabinoides tienen los siguientes efectos en las vías del dolor:

- **Sistema serotoninérgico:** Estimulación al suprimir el sistema GABA-érgico.
- **Sistema noradrenérgico:** Estimulación al suprimir el sistema GABA-érgico.
- **Receptores NMDA/glutamato:** Inhibición de los receptores NMDA en el cuerno dorsal.
- **Respuesta inflamatoria:** Inhibición de la acción inflamatoria de las prostaglandinas y sustancia P.
- **Sistema opioide:** Acción directa sobre receptores kappa en la médula espinal; estimulación de la liberación de opioides endógenos que se unen a receptores mu y delta.

Entre los beneficios de la terapia combinada de cannabinoides y opioides, se han descrito: <sup>12, 13,14</sup>

- Mejoría significativa de la analgesia, comparada con opioides solos.
- Interacción en la parte afectiva del dolor.
- Reducción de la dosis de opioides.
- Disminución de los efectos adversos de opioides.
- Disminuye hiperalgesia producida por opioides.
- Menor tolerancia a opioides.
- Reducción de la náusea y vómito.
- Efecto ansiolítico y sedante de los cannabinoides.
- Bajo potencial de interacción fármaco-fármaco.

La nabilona está indicada en el manejo de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia, especialmente útil en casos donde otros antieméticos no han sido efectivos. <sup>15, 16</sup> También está indicada en el manejo del dolor crónico. Existen múltiples estudios clínicos que demuestran un papel benéfico para el manejo del

dolor crónico en pacientes con cáncer, esclerosis múltiple, fibromialgia y dolor neuropático.<sup>17, 18, 19, 20</sup> Se ha reportado su utilidad como medicamento analgésico adyuvante para aumentar la eficacia analgésica de otros medicamentos, así como en pacientes que sufren varios síntomas además del dolor, como insomnio, ansiedad, espasticidad y náusea.<sup>13, 14</sup> Existen pocos estudios publicados con respecto al manejo del dolor agudo con nabilona, en las cuales no hay evidencia estadística donde se demuestre su efectividad.<sup>21</sup>

Los efectos adversos observados más comúnmente reportados son somnolencia (66%), vértigo (58%), mareo (38%), boca seca (21%), depresión (14%), ataxia (12%), visión borrosa (12%) y trastornos sensoriales (12%). Ocasionalmente y con una frecuencia entre 1 y 10%, se han reportado anorexia (7%), astenia (7%), cefalea (7%), hipotensión ortostática (5%), euforia (4%) y alucinaciones (2%).<sup>20, 22</sup> También se han observado otras reacciones adversas en los estudios, con una frecuencia menor al 1% de los pacientes. Entre estos se incluyen taquicardia, temblores, síncope, pesadillas nocturnas, distorsión en la percepción del tiempo, confusión, disociación, disforia, reacciones psicóticas y convulsiones.<sup>21</sup>

La nabilona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a los cannabinoides y agentes cannabinomiméticos, también está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones psicóticas o trastornos emocionales. Debido a su metabolismo, debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con disfunción hepática severa. A falta de estudios que establezcan una seguridad durante el embarazo y la lactancia, debe evitarse su uso en estas condiciones.<sup>23</sup>

De acuerdo a experiencias clínicas recientes para el manejo de dolor crónico, es prudente iniciar el tratamiento con dosis bajas (0.5mg) y proceder al aumento gradual hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (máxima 6mg) adecuada para cada paciente con base en la respuesta clínica y tolerancia.

La investigación básica sobre el papel de los cannabinoides en los mecanismos del dolor está progresando rápidamente, pero la evolución clínica, sin embargo ha sido mucho más lenta. Los agonistas de los receptores de cannabinoides han sido conocidos por exhibir actividad antinociceptiva en modelos animales en dolor agudo, estudios tan antiguos que existen reportes desde 1968. El más ampliamente estudiado de estos cannabinoides ha sido el TCH, aunque existen estudios con otros agonistas de los receptores de cannabinoides, que muestran una actividad en modelos con ratas.<sup>24</sup>

Una revisión sistemática reciente de ensayos clínicos publicados sobre el uso del cannabinoides en el tratamiento del dolor llegó a la conclusión de que no había suficiente evidencia para justificar el uso actual en el contexto de dolor agudo, ya que ofrece una analgesia equivalente al uso de opioides débiles.<sup>18, 25</sup> Pero esta conclusión era casi inevitable dada la escasez de datos clínicos disponibles. Por lo que es necesaria una investigación más profunda y más ensayos clínicos, para demostrar o no su utilización clínica.

Conocer la existencia de interacción entre los agentes anestésicos, saber si esta es sinérgica y poderla cuantificar, supone una gran ventaja para el anestesiólogo. La existencia de un modelo matemático que nos permita calcular el grado de dosis a administrar en función de la cantidad plasmática deseada contribuye a emplear de forma más racional los medicamentos. Si podemos ajustar más las dosis de cada componente garantizando, alcanzar el efecto anestésico y analgésico, podemos también minimizar la aparición de efectos secundarios.<sup>26</sup> Por lo que en este estudio compararemos las concentraciones plasmáticas calculadas de citrato de fentanil utilizado durante el transanestésico en pacientes intervenidos de forma electiva para Colecistectomía Laparoscópica, con o sin medicación preanestésica con nabilona.

En el Hospital General Xoco se realizan aproximadamente 30 cirugías al mes, las cuales son realizadas bajo anestesia general balanceada; el 90% de estas cirugías, correspondientes a 27 procedimientos son pacientes con una clasificación de riesgo perioperatorio ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II.<sup>27</sup>

Dicha propuesta es factible ya que el Hospital General de Xoco, cuenta con la población necesaria para realizar el estudio; además se cuenta con el fármaco citrato de fentanil en el cuadro básico de la institución y la nabilona será proporcionada por el investigador.

La comprensión científica de la participación de los cannabinoides en la nocicepción ha aumentado considerablemente en los últimos años debido al desarrollo de un número de herramientas tecnológicas. Ahora parece que los cannabinoides están presentes en muchas regiones implicadas en el procesamiento nociceptivo. Además, la combinación de los cannabinoides con otros analgésicos como opioides podría llegar a ser un mecanismo por el que la analgesia se puede producir en ausencia de efectos secundarios. Por lo que el continuo progreso científico debe ayudar a superar las asociaciones negativas de los cannabinoides presentes en nuestra sociedad y abrir la puerta para su uso clínico como analgésicos.<sup>28</sup>

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo de investigación no existe ningún conflicto de interés con el uso de nabilona, ni con el hospital ni con el laboratorio distribuidor.

El presente estudio se realizó en el Hospital General Xoco previa autorización del Comité de Ética de dicho hospital. El universo de pacientes se obtuvo mediante la fórmula para cálculo de muestra de población finita, realizando un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y cuasi-experimental. Se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad, ASA 1 y 2, con un IMC  $<30 \text{ kg/m}^2$ , programados de forma electiva para colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general. Se excluyeron del estudio sujetos intervenidos de urgencia, bajo anestesia regional, pacientes embarazadas o lactando, con adicciones, con enfermedades psiquiátricas o con antecedentes de alergia a los medicamentos del estudio o a sus componentes. Como criterio de interrupción fue el diferimiento o suspensión de la cirugía y como criterio de eliminación el que presentaran efectos adversos severos al administrar medicamentos de estudio, que la cirugía se convirtiera en colecistectomía abierta o que el paciente presentara complicaciones perioperatorias que requirieran manejo por la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se registraron todos los pacientes programados para cirugía electiva de Colecistectomía Laparoscópica. Durante la visita preanestésica el anesthesiólogo proporcionó información al paciente acerca del estudio y se firmó el consentimiento informado. Se dividió a los pacientes en dos grupos de manera aleatoria, los pacientes con número de expediente non se colocaron en el grupo 1 (control) y los pacientes con número de expediente par se colocaron en el grupo 2 (nabilona). A los integrantes del grupo dos se les dieron 2mg de nabilona vía oral 2 horas previas al procedimiento quirúrgico.

A todos los pacientes en el momento de ingresar al quirófano, se les realizó una monitorización no invasiva de la frecuencia cardíaca, presión arterial media (PAM), capnografía y oximetría de pulso. En ambos grupos se utilizó un protocolo de inducción establecido con los siguientes fármacos: midazolam 0.03-0.05mg/kg, citrato de fentanil 4mcg/kg (concentración plasmática inicial calculada de 6.6ng/mL), vecuronio 80-120 mcg/kg y propofol en bolo 2 mg/kg vía intravenosa. El mantenimiento transanestésico se proporcionó con Desflurano y citrato de fentanil en infusión continua, mediante el modelo de Shafer,<sup>29</sup> con bomba de infusión volumétrica, para mantener un adecuado nivel de analgesia, el cual se estableció por la clínica, según los requerimientos de cada paciente.

Se realizó un reporte de cada evento quirúrgico en hoja transanestésica de la institución y hoja de recolección de datos realizada por el investigador. Registrando datos de cada paciente, signos vitales cada 15 minutos durante el tiempo requerido, dosis total de citrato de fentanil y concentración plasmática calculada del mismo.

Saliendo de la sala quirúrgica se trasladaron a los pacientes a la unidad de cuidados postanestésico (UCPA), donde se monitorizaron nuevamente signos vitales, se interrogó la presencia de dolor mediante la Escala Verbal Análoga (EVERA), así como la presencia de efectos adversos asociados a la administración de nabilona y citrato de fentanil. Se utilizó un analgésico no esteroideo como rescate en analgesia postoperatoria, utilizando Metamizol 20mg/kg IV para ambos grupos, en caso de presentar alergia al mismo, Ketorolaco 1mg/kg IV.

Los valores estadísticos fueron calculados por medio del programa SPSS versión 22. Utilizando  $\chi^2$  de Pearson para variables cualitativas y T de student para variables cuantitativas, con un Índice de Confianza del 95%.

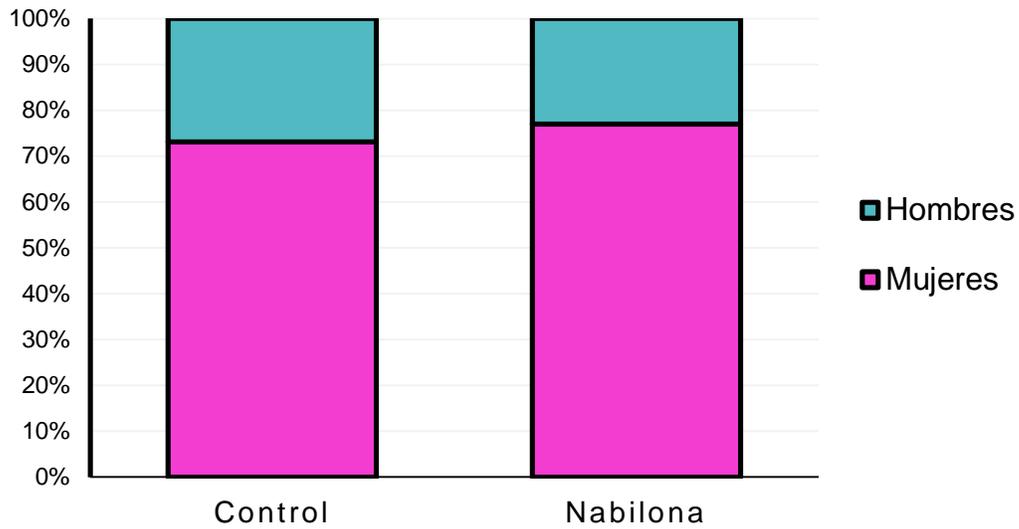
### 3. RESULTADOS

Se estudió un total de 52 pacientes, ninguno se eliminó del estudio, quedando 26 pacientes en cada grupo. En el grupo 1 (control) 73.1% eran mujeres y 26.9% hombres, con una edad media de  $37.46 \pm 12.59$  años, con un rango de 19 a 60 años, IMC con una media de  $26.99 \pm 2.53$  kg/m<sup>2</sup>, con una escala de valoración del estado físico, ASA I 50% y ASA II 50%. En el grupo 2 (nabilona) fueron el 76.9% mujeres y 23.1% hombres, con una edad media de  $38.46 \pm 12.54$  años, con un rango de 20 a 60 años, IMC con una media de  $25.86 \pm 3.16$  kg/m<sup>2</sup>, con una escala de valoración del estado físico, ASA I 38.5% y ASA II 61.5%. No encontrando diferencias significativas en ambos grupos (Tabla 1, Gráfica 1, Gráfica 2).

<b>Tabla 1.</b> Descripción general de la población por medias y rangos.		
	GRUPO 1 CONTROL Media (rango)	GRUPO 2 NABILONA Media (rango)
Edad (años)	37.46 (19-60)	38.46 (20-60)
Talla (cm)	1.59 (1.42-1.71)	1.6 (1.47-1.8)
Peso (kg)	65.23 (40-87)	69.19 (53-90)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.86 (19.02-29.93)	26.98 (22.03-29.97)

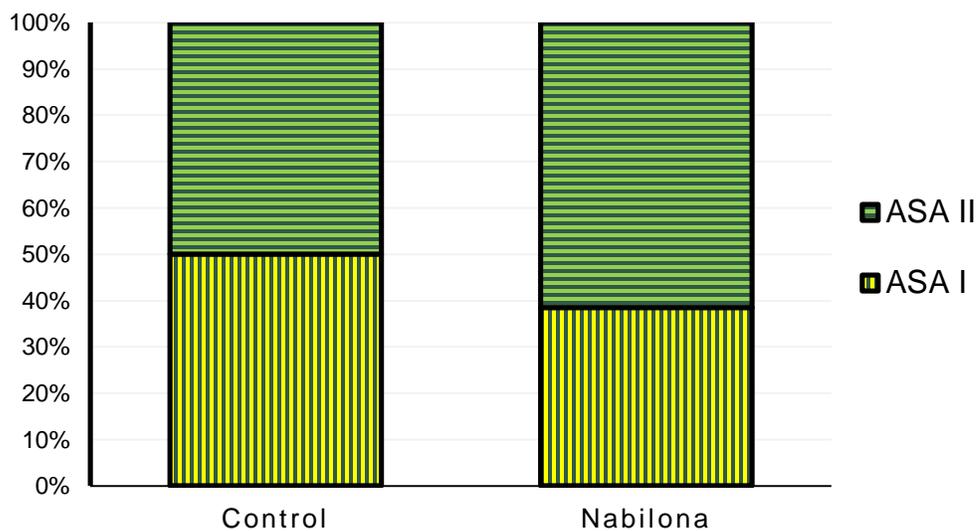
IMC: índice de masa corporal

Gráfica 1. Distribución del sexo en porcentaje en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

Gráfica 2. Distribución del estado físico según el ASA en porcentaje en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

En el grupo 1 (control) se utilizó un tiempo anestésico con una media de 120.69  $\pm$  34.12 minutos, con un rango de 65 a 190 minutos. En el grupo 2 (nabilona) un tiempo con una media de 135.08  $\pm$  46.12 minutos, con un rango de 73 a 290 minutos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Descripción del Tiempo Anestésico en minutos.

	GRUPO 1 CONTROL	GRUPO 2 NABILONA
Mínimo	65	73
Máximo	190	290
Media	120.69	135.08
DE	34.123	46.119

DE: desviación estándar

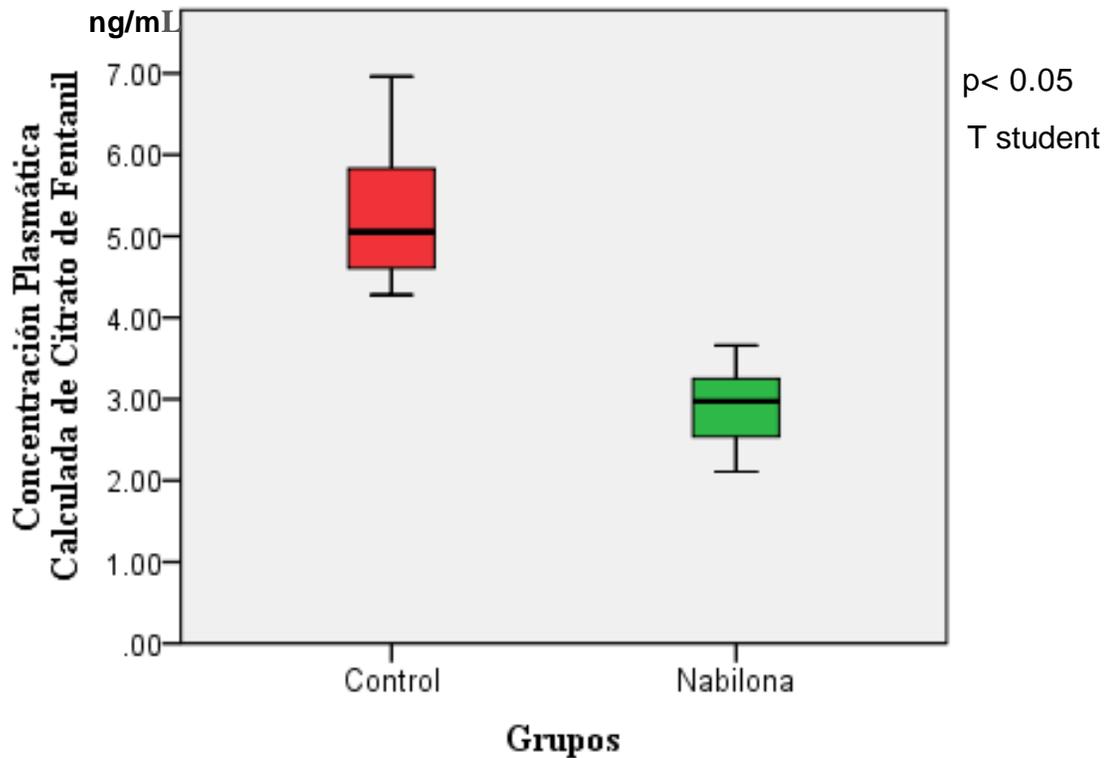
En cuanto a la Concentración Plasmática Calculada de Citrato de Fentanilo en el grupo 1 (control) se obtuvo una media de 5.25  $\pm$  0.804 ng/mL con un rango de 4.28 a 6.69 ng/mL, mientras que en el grupo 2 (nabilona) se obtuvo una media de 2.90  $\pm$  0.439 ng/mL con un rango de 2.11 a 3.66 ng/mL (Tabla 3). Se realizó la prueba t Student para muestras independientes con un valor de 13.116 y una p 0.000, encontrando una diferencia significativa en el grupo que utilizó nabilona, mostrando que el grupo que se medicó con nabilona utilizó 45.5% (1.813 veces) menos Citrato de Fentanilo durante el transanestésico (Grafica 3).

**Tabla 3.** Descripción de la Concentración Plasmática Calculada de Citrato de Fentanil.

	N	Media	DE	Media de error estándar	
<b>CPc</b>	GRUPO 1 CONTROL	26	5.2515	.80373	.15763
	GRUPO 2 NABILONA	26	2.8969	.43807	.08591

CPc: concentración plasmática calculada

Gráfica 3. Comparación de Concentraciones Plasmáticas Calculadas de Citrato de Fentanil en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

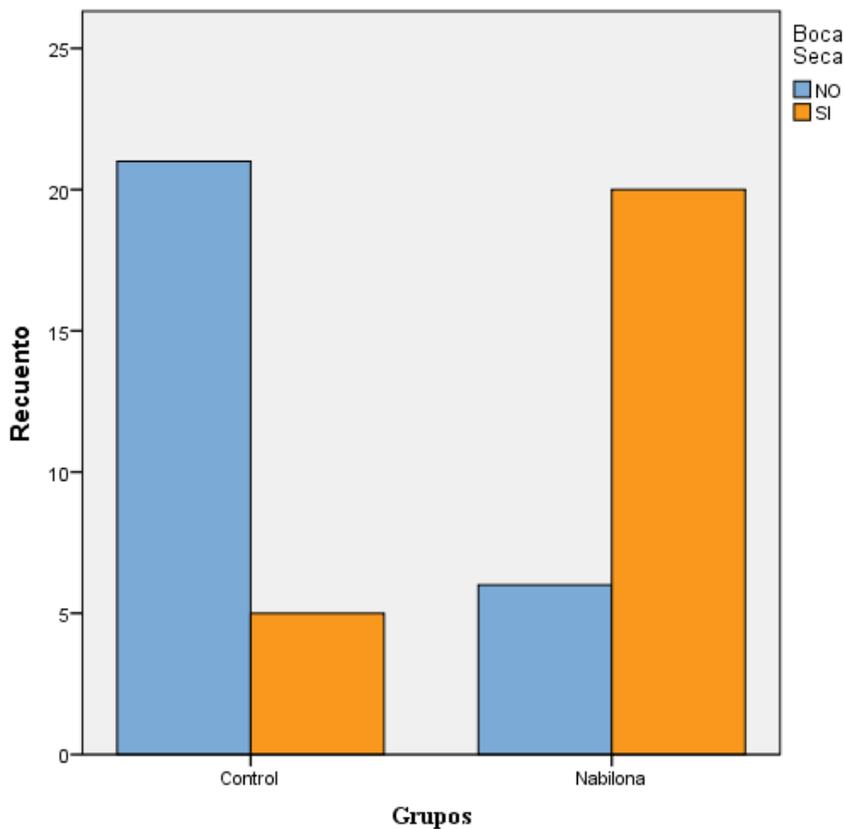
Se evaluó la presentación de efectos adversos como lo son náusea y vómito postoperatorio (NVPO), vértigo, mareo, boca seca, visión borrosa y otros (Tabla 4, Gráfica 4, Gráfica 5). Encontrando una diferencia significativa en la presencia de NVPO con una  $X^2$  Pearson de 9.455 y una  $p$  0.002, mostrando una ausencia de la misma en los pacientes que se medicaron con nabilona. Del mismo modo se muestra una diferencia significativa en la presencia de Boca Seca con una  $X^2$  Pearson de 17.333 y una  $p$  0.000, mostrando un mayor porcentaje de casos en los pacientes medicados con nabilona.

**Tabla 4.** Descripción de los efectos adversos en ambos grupos.

	GRUPO 1 CONTROL n (%)	GRUPO 2 NABILONA n (%)	P (<0.05)
NVPO	8 (30.8)	0 (0)	0.002*
Vértigo	0 (0)	0 (0)	na
Mareo	10 (38.5)	7 (26.9)	0.375*
Boca Seca	5 (19.2)	20 (76.9)	0.000*
Visión Borrosa	6 (26.1)	13 (50)	0.044*
Otros	0 (0)	0 (0)	na

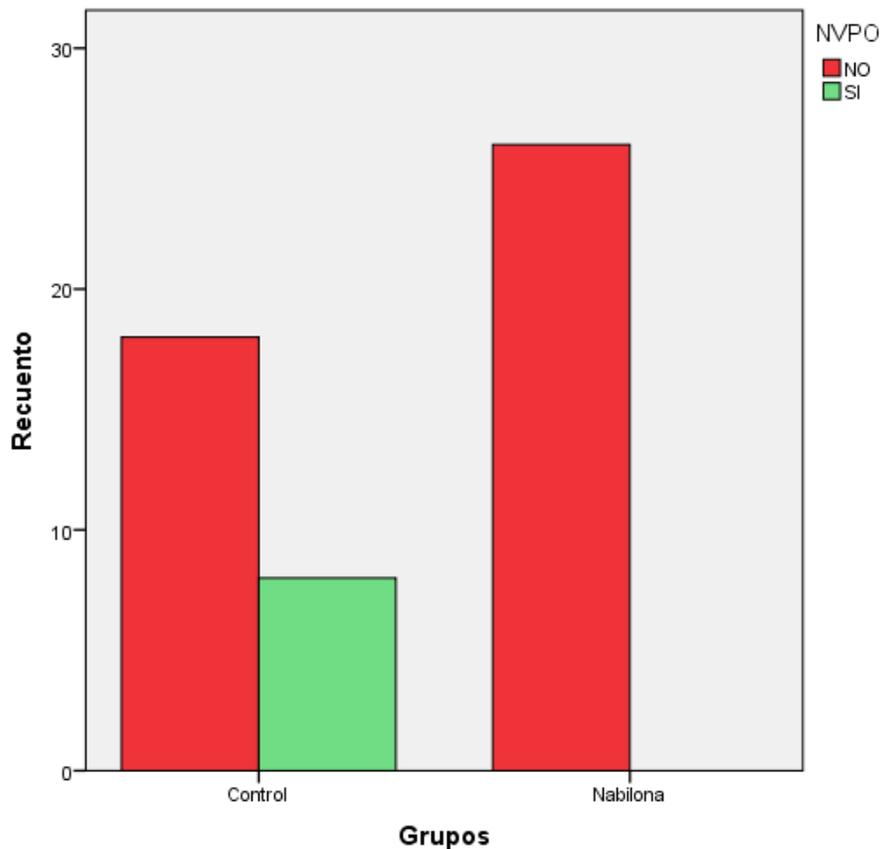
na: no aplica.  
\* $\chi^2$  de Pearson.

Gráfica 4. Distribución sobre la presentación de Boca Seca en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

Gráfica 5. Distribución sobre la presentación de Náusea y vómito postoperatorio (NVPO) en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

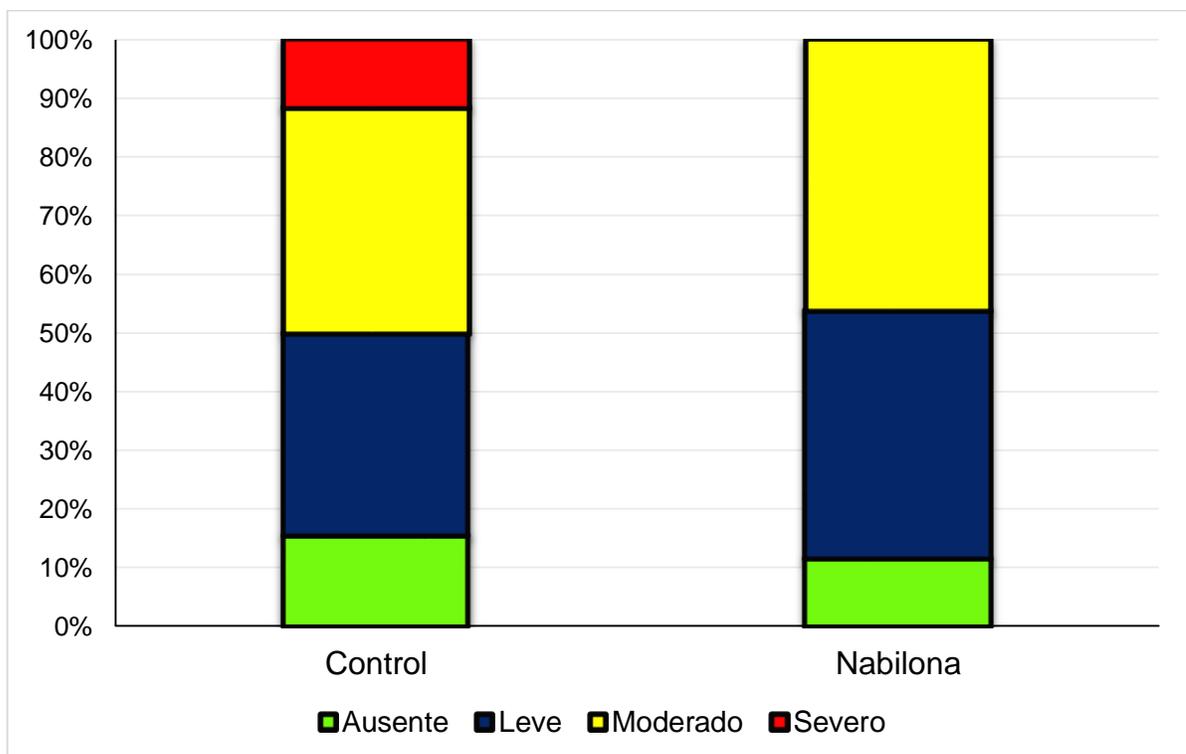
Se evaluó la presencia de dolor postquirúrgico mediante la escala verbal análoga (EVERA) al ingresar a la Unidad de Cuidados Postanestésicos en cada grupo, encontrando en el grupo 1 (control) dolor ausente en un 15.4%, leve en 34.6%, moderado en un 38.5% y severo en un 11.5%; en el grupo 2 (nabilona) dolor ausente en un 11.5%, leve en 42.3%, moderado en un 46.2% y severo en un 0%. Se realizó la prueba de  $X^2$  Pearson no encontrando diferencias significativas en la intensidad del dolor postquirúrgico en ambos grupos (Tabla 5, Gráfica 6).

**Tabla 5.** Descripción del dolor postquirúrgico mediante la EVERA en ambos grupos.

EVERA	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	P
	CONTROL	NABILONA		
	n (%)	n (%)	n(%)	(<0.05)
Ausente	4 (15.4)	3 (11.5)	7	0.685*
Leve	9 (34.6)	11 (42.3)	20	0.569*
Moderado	10 (38.5)	12 (46.2)	22	0.575*
Severo	3 (11.5)	0 (0)	3	0.74*

\* $\chi^2$  de Pearson.

Gráfica 6. Distribución en porcentaje de la presentación de la EVERA en ambos grupos.



Fuente. Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco 2014.

Se utilizó la administración de Metamizol intravenoso como dosis de rescate en caso de que el paciente refiriera dolor moderado o severo en la EVERA o que nos pidiera la administración de un fármaco adicional para el control del dolor, a pesar de que verbalmente refiriera dolor leve. En el grupo 1 (control) 14 pacientes (53.8%) recibieron dosis de rescate, mientras que en el grupo 2 (nabilona) 13 pacientes (50%) recibieron dosis rescate. Al realizar la prueba de  $\chi^2$  Pearson se obtuvo un valor de 0.77 con una p 0.781, no encontrando diferencias significativas (Tabla 6).

**Tabla 6.** Descripción del uso de dosis de rescate en ambos grupos.

	GRUPO 1 CONTROL n (%)	GRUPO 2 NABILONA n (%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)
METAMIZOL				
Si	14 (53.8)	13 (50)	27	0.781*
No	12 (46.2)	13 (50)	25	

\* $\chi^2$  de Pearson.

#### 4. DISCUSIÓN

En las variables como edad, peso, talla, IMC y ASA, al no haber diferencias en ambos grupos, y por lo tanto ser homogéneos, nos indica que los criterios de inclusión y aleatorización se llevaron a cabo cuidadosamente.

Existen múltiples estudios clínicos y referencias bibliográficas que nos hablan de las propiedades nociceptivas de los cannabinoides y que demuestran un papel benéfico para el manejo del dolor crónico en pacientes con cáncer, esclerosis múltiple, fibromialgia y dolor neuropático.<sup>17, 18, 19, 20</sup> En cuanto al dolor agudo, una revisión sistemática hecha por McQuay HJ, et al., en la cual se llegó a la conclusión de que no había suficiente evidencia para justificar su uso en dicho contexto, ya que ofrece una analgesia equivalente al uso de opioides débiles,<sup>18, 25</sup> lo que se modifica sustancialmente con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Los resultados de esta investigación muestran que la nabilona como premedicación anestésica, disminuye significativamente el consumo de citrato de fentanil, opioide potente, durante la anestesia general balanceada (p.000), utilizando 45.5% menos opioide que los que recibieron manejo convencional.

Esto difiere con lo investigado por Gofeld M, quien reporta que no hay evidencia estadística donde se demuestre la efectividad de la nabilona en dolor agudo,<sup>21</sup> y correlacionándose con estudios en los que se ha reportado su utilidad como medicamento analgésico adyuvante para aumentar la eficacia analgésica de otros medicamentos,<sup>13, 14</sup> en este caso los opioides.

Se evaluó la presentación de efectos adversos secundarios a la administración de los fármacos, como lo son náusea y vómito postoperatorio (NVPO), vértigo, mareo, boca seca, visión borrosa y otros. Encontrando en el grupo 1 (control), mareo (38.5%), NVPO (30.8%), visión borrosa (26.1%) y boca seca (19.2%). En

el grupo 2 (nabilona), boca seca (76.9%), visión borrosa (50%) y mareo (26.9%). Lo cual podemos encontrar diferente a lo observado más comúnmente con el uso de la nabilona como son somnolencia (66%), vértigo (58%), mareo (38%), boca seca (21%) y visión borrosa (12%),<sup>24</sup> debido al complemento del opioide.

Reportando una diferencia significativa en la presencia de NVPO ( $p$  0.002), mostrando una ausencia de la misma en los pacientes que se premedicaron con nabilona, lo cual se correlaciona con su uso clínico en el manejo de la náusea y vómito, especialmente útil en casos donde otros antieméticos no han sido efectivos<sup>15, 16</sup>. Del mismo modo se muestra una diferencia significativa en la presencia de boca seca ( $p$  0.000), mostrando un mayor porcentaje de casos en los pacientes medicados con nabilona.

Se evaluó la presencia de dolor postquirúrgico mediante la escala verbal análoga (EVERA) al ingresar a la Unidad de Cuidados Postanestésicos en cada grupo, no encontrando diferencias significativas en la intensidad del dolor postquirúrgico en ambos grupos, esto tal vez relacionado a que el concepto de analgesia multimodal definido por Reyes A, et al., se conseguirá, a través de la combinación de fármacos analgésicos, aumentando su potencia analgésica, mejorando su biodisponibilidad y disminuyendo la frecuencia de efectos adversos.<sup>30</sup>

## 5. CONCLUSIONES

- La premedicación con 2mg de nabilona es eficaz como adyuvante analgésico al citrato de fentanil durante la anestesia general balanceada en pacientes intervenidos de Colectomía Laparoscópica.
- La nabilona como premedicación anestésica, disminuye significativamente el consumo de citrato de fentanil durante la anestesia general balanceada, utilizando 45.5% menos opioide que los que recibieron manejo convencional.
- La presencia de náusea y vómito postoperatorio fue nulo con el uso de nabilona, favoreciendo la recuperación de los pacientes.
- Debido a las propiedades farmacológicas de la nabilona, ésta puede ser utilizada como medicación preanestésica, habiendo demostrado que es un fármaco seguro.
- Es necesario continuar con este estudio, completando un tamaño de muestra mayor, evaluando de manera objetiva la calidad de la analgesia en pacientes con dolor agudo.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Encino J. *Anestesia en Cirugía Laparoscópica: implicancias*. *Rev Horiz Med* 2012; 12(3): 45-5.
2. Cebreros et al. *Dexmedetomidina como premedicación para disminuir el consume de opioides durante la anestesia general balanceada en colecistectomía laparoscópica*. *Arch Salud Sin Vol*. 5 No. 3 p. 71-75, 2011.
3. Fine, P, Portenoy, RK. *Opioid analgesia, 2nd Edition*. McGraw Hill, New York 2007.
4. MacPherson R.D. *The pharmacological basis of contemporary pain management*. *Pharmacology & Therapeutics* 2000, 88:163-185.
5. Covarrubias Gómez A. *Utilidad de la Cannabis sp. en medicina: Una perspectiva basada en la historia*. *Revista Mexicana de Anestesiología, Volumen 34, No. 2, abril - junio 2011*.
6. Joy JE, Watson SJ, Benson JA. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington DC, Institute of Medicine/National Academy Press, 1999.
7. Covarrubias Gómez A. *El papel de los cannabinoides en el manejo del dolor*. *Revista Mexicana de Anestesiología, Volumen 31, No. 3, julio-septiembre 2008*.
8. Grotenhermen F. *Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide*. *International Association for Cannabis as Medicine, Vol 1, No 1, 17 de Septiembre de 2006*.
9. Clark AJ, Lynch ME, Ware M, et al. *Guidelines for the use of cannabinoid compounds in chronic pain*. *Pain Res Manage*, 2005; 10 (suppl A): 44A-46A.
10. Archer, R.A., Stark, P. and Lemberger, L. (1986) *Nabilone*. In: R. Mechoulam, (ed.), *Cannabinoids as therapeutic agents*, CRC Press, Boca Raton, pp. 85–103

11. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*, 1990; 41: 273.
12. Payne R. Pain management in sickle cell anemia. *Anesthesiol Clin North Am*, 1997; 15: 2.
13. Cichewicz D.L. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences* 74 (2004) 1317–1324
14. J.D. Roberts, et al. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *European Journal of Pharmacology* 530 (2006) 54–58.
15. Apro MS, Dupont D. Dose-finding study of a new schedule of administration of nabilone, an antiemetic cannabinoid drug. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1985; 14: S1.
16. Drysdale AJ, Platt B. Cannabinoids: mechanisms and therapeutic applications in the CNS. *Curr Medicinal Chemistry*, 2003; 10: 2719-2732.
17. Beaser RS, Fonseca V, Freeman R. Diabetic neuropathies: current treatment strategies. *Medscape*, 2005: 1-52.
18. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001, 323:1-6.
19. Berlach et al. Experience with the Synthetic Cannabinoid Nabilone in Chronic Noncancer Pain. *American Academy of Pain Medicine Volume 7, Number 1, 2006*
20. Lee Dupuis L, Nathan PC. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Pediatr Drugs*, 2003; 5 (9): 597-613.
21. Gofeld M, Robinson S, Faclier G. Administration of nabilone for postoperative pain control in the marijuana-addicted: Case study. *Acute Pain* (2006) 8, 29—32
22. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1124.

23. Tecnofarma México. *Cesamet*® Nabilona *Producto Monográfico*. 2011 R.G.
24. Pertwee. *Cannabinoid receptors and pain*. *Progress in Neurobiology* 63 (2001) 569–611.
25. McQuay HJ, Moore RA. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford: Oxford University Press, 1998
26. Torres Morera LM. *Tratado de anestesia y reanimación*. 3a. ed., Madrid. Ara'n Ediciones, 2001. 776-777.
27. *Casística Hospital General Xoco* 2014.
28. Richardson J.D. *Cannabinoids Modulate Pain by Multiple Mechanisms of Action*. *The Journal of Pain*, Vol 1, no. 1 (Spring), 2000: pp 2-14.
29. Shafer S, Varvel J. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Rational Opioid Selection*. *Anesthesiology*. 1991; 74 (1): 53-63.
30. Reyes A, De la Gala F, Garutti I. *Dolor postoperatorio: analgesia multimodal*. *Patología del Aparato Locomotor*, 2004; 2 (3): 176-188.