



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

CENTENARIO HOSPITAL "MIGUEL HIDALGO"

TESIS

**"EFECTO ANALGESICO DE LA ACETAZOLAMIDA ASOCIADA CON
KETOROLACO CONTRA SOLO KETOROLACO PARA REDUCCION DE LA
OMALGIA EN LA COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA"**

PRESENTADA POR

Lorena Figueroa Balderas

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

TUTOR (ES)

Dr. Francisco Franco López

Dr. Y MC. Efrén Flores Álvarez

Aguascalientes, Ags. Febrero de 2013.

Aguascalientes, Ags., a 25 de Junio de 2012

SUBCOMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. LORENA FIGUEROA BALDERAS
M.R. IV DE CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Figueroa Balderas:

En cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Subcomité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del día 04 de Junio del 2012, **revisó y decidió aprobar** para que se lleve a cabo en este hospital el proyecto de tesis requisito para titulación de la Especialidad de Cirugía General, titulado:

“EFICACIA ANALGESICA DE LA ACETAZOLAMIDA ASOCIADA A AINES CONTRA SOLO ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS PARA REDUCCIÓN DE LA OMALGIA EN LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”

Agradeceré se sirva enviar a este Subcomité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido con un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E


DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL SUBCOMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL C.H.M.H.

c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza e Inv.

DR. ENRIQUE GIL GUZMÁN.- Jefe del Departamento de Cirugía.

DR. EFREN FLORES ALVAREZ.- Profesor Titular del Curso.

CADR/cjg*



AUTORIZACION PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Centro de
HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO



DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla.

Jefe del departamento de enseñanza e investigación CHMH.

Dra. Ma. Del Carmen Valle González

Jefe del departamento Cirugía general. CHMH.

Dr y MC. Efrén Flores Álvarez

Profesos titular del Posgrado en Cirugía General. CHMH

Asesor de tesis

Dr. Francisco Franco López.

Adscrito al servicio de cirugía General CHMH.

Asesor de Tesis.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

LORENA FIGUEROA BALDERAS
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“EFECTO ANALGÉSICO DE LA ACETAZOLAMIDA ASOCIADA CON KETOROLACO
CONTRA SOLO KETOROLACO PARA REDUCCIÓN DE LA OMALGIA EN LA
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:

Especialista en Cirugía General

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”**

Aguascalientes, Ags., 9 de Enero de 2013.

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

DEDICATORIAS

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A mis Padres (Margarita y Francisco[†]): Por brindarme la oportunidad de existir, de crecer y fomentar en mí el sentido de responsabilidad con cada una de sus acciones.

A mis hermanos (Yola, Paty, Javier, Rafael[†], Laura, Andrea, Rosy): Que sin su apoyo no hubiese llegado a este momento de mi carrera... es más, no hubiese tenido una carrera.

A mis ex compañeros residentes: Dorian, Sánchez, Luna, Laguna, Emiliano Moni. De quienes aprendí las primeras bases de la cirugía y amortiguaron los golpes de la caídas profesionales

A mis compañeros residentes que ahora dejo: Palafox, David, Daniel, Posadas, Adrián, Antonio, Claudia, Abraham, Ocón, Baltazar. De quienes aprendí a ver más allá del trabajo, y en los que espero haber dejado un buen recuerdo de estos años juntos.

A mis hermanos de generación: Momo, Ramón, Walter y al caído Raúl. Con los que pasé tantos desvelos, guardias de meditación, cirugías sin tener la menor idea de lo que teníamos que hacer. Compartiendo regaños y también los buenos momentos. Lástima muchachos aquí se terminó el viaje para mí, pido bajar!!!. Los voy a extrañar.

AGRADECIMIENTOS

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A todos mis maestros: Innumerables, pues aprendí algo bueno o malo de cada uno de ellos y a los que prefiero agradecerles personalmente todas sus enseñanzas

Al Dr. Efrén Flores y al Dr. Franco López por su paciencia y apoyo para el desarrollo de esta tesis.

Y finalmente a todos los pacientes del Hospital Centenario Miguel Hidalgo de Aguascalientes que, sin saberlo quizá, fueron la razón de seguir adelante cada día y quienes me enseñaron que más allá del cansancio y el desanimo está la satisfacción de salir de un quirófano y expresar un "todo salió bien" con la seguridad de que así será.

INDICE GENERAL

	Páginas
Índice general.	i
Índice de Tablas y gráficos	iii
Índice de figuras	iii
Acrónimos y abreviaturas	iv
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
CAPITULO I. COLECISTITIS LITIÁSICA	
1.1 Definición	5
1.2 Epidemiología	5
1.3 Factores de riesgo	6
1.4 Fisiopatología	7
1.5 Cuadro clínico y métodos de diagnóstico	8
1.6 Tratamiento quirúrgico.	10
CAPITULO II. NEUMOPERITONEO CON CO2	
2.1 Dinámica del CO2 en el neumoperitoneo	12
2.2 Repercusiones fisiológicas del neumoperitoneo	13
CAPITULO III. DOLOR POSOPERATORIO EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA	
3.1 Definición de dolor.	15
3.2 Patogenia del dolor en procedimientos laparoscópicos.	16
3.3 Manejo del dolor Posoperatorio.	16
3.4 Alternativas analgésicas.	17

	Páginas
CAPITULO IV. ANHIDRASA CARBÓNICA.	
4.1 Mecanismo de acción	18
CAPITULO V. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA.	
5.1 Definición.	21
5.2 Antecedentes.	21
5.3 Farmacología y Farmacodinamia.	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS	
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
JUSTIFICACION	24
MATERIAL Y METODOS	
Universo de trabajo	26
Tamaño de la muestra	26
Distribución de los grupos	26
Variables de estudio.	27
Análisis de datos.	28
Resultados	28
DISCUSION DE LOS RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	
Hoja de recolección de datos.	A1

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

		Página
Tabla 1	Escala visual análoga	27
Tabla 2	Resultado variables independientes	28
Tabla 3	Resultados variables dependientes	29
Gráfica 1	Comparación de los grupos. Edad	29
Gráfica 2	Distribución por sexo en los grupos	30
Gráfica 3	Comparación de los grupos. Flujo de CO ₂	30
Gráfica 4	PIA transoperatoria. Comparación de los grupos.	31
Gráfica 5	Comparación de grupos. Tiempo quirúrgico.	31
Gráfica 6	Tipo de procedimiento. Comparativo de los grupos.	32
Gráfica 7	Presencia de omalgia en los grupos de estudio.	33
Gráfica 8	Escala Visual análoga. Comparación de los grupos	34
Gráfica 9	Dosis de rescate. Comparación de los grupos.	35

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Triángulo de Admirand.	7
Figura 2	Mecanismo fisiopatológico de la colecistitis litiásica	8
Figura 3	Cinética de la absorción del CO ₂	12
Figura 4	Etiopatogenia del dolor en cirugía laparoscópica	16
Figura 5	Escala en el tratamiento del dolor agudo	16
Figura 6	Estructura molecular de la anhidrasa carbónica	18
Figura 7	Mecanismo de acción de la anhidrasa carbónica	19

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AC	Anhidrasa carbónica.
AINE.	Antiinflamatorio no esteroide.
Cl ⁻	Cloro.
CO ₂ .	Dióxido de Carbono.
D	Dalton.
DSfis	Espacio muerto fisiológico.
H ₂ CO ₃	Ácido carbónico.
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato.
mmHg	milímetro de mercurio.
Na ⁺	Sodio.
NaHCO ₃	Bicarbonato de Sodio.
O ₂	Oxígeno.
PABA	Ácido paraminobenzóico.
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono.
PIA	Presión intra abdominal.
V/Q	Relación ventilación / perfusión.
VCO ₂	Velocidad de absorción de CO ₂ .

RESUMEN

La colecistitis litiásica representa un problema de salud importante en el estado de Aguascalientes, representa una de las principales causas de hospitalización en pacientes con edades que oscilan entre los 30 y 80 años de edad. El tratamiento quirúrgico mediante laparoscopia ha sido considerado el estándar de oro teniendo múltiples ventajas. Sin embargo, el dolor referido al hombro llega a presentarse hasta en un 63% de los pacientes, limitando con ello su manejo ambulatorio.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto analgésico de la acetazolamida asociado a ketorolaco para reducción de la omalgia en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado doble ciego teniendo dos grupos de estudio conformado por dos grupos de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en dos unidades médicas. Cada grupo conformado por 31 pacientes, a uno de ellos se administró 250 mgs de acetazolamida previa a la inducción anestésica y 30 mgs de ketorolaco en el posoperatorio inmediato, siendo considerado este como grupo de estudio mientras que el grupo control recibió una tableta de placebo previo a la inducción anestésica y 30 mgs de ketorolaco en el posquirúrgico inmediato. Mediante escala visual análoga se evaluó la presencia de omalgia así como la intensidad del dolor.

Observamos que los grupos de estudio fueron comparables ya que no existieron variaciones significativas en cuanto a sexo, edad, presiones intra abdominales transoperatorias, flujo de CO₂ y tiempo quirúrgico. Por otro lado, existen diferencias en cuanto al desarrollo de omalgia existiendo una reducción en aquellos pacientes quienes recibieron la dosis de acetazolamida previo a la inducción anestésica manifestándose en el 9.67% (n=3) mientras que el grupo control lo presentó el 41.93% (n=13) [p<0.001].

Podemos concluir con ello que la asociación de acetazolamida a dosis de 250 mgs vía oral hasta 30 minutos previos a la inducción anestésica asociado al empleo de 30 mgs de ketorolaco reduce de manera significativa el desarrollo de omalgia en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

ABSTRACT.

BACKGROUND: Lithiasic cholecystitis represents a major health problem in the State of Aguascalientes, represents one of the main causes of hospitalization in patients with ages ranging between 30 and 80 years of age. Surgical treatment by laparoscopy has been considered the gold standard having multiple advantages. However, the referred pain to the shoulder becomes present in 63% of patients, thereby limiting their outpatient management.

OBJECTIVE: The objective of this study was to evaluate the analgesic effect of acetazolamide associated with ketorolac for reduction of omalgia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

STUDY DESIGN: A randomized clinical trial, double blind taking two study groups consisting of two groups of patients undergoing cholecystectomy laparoscopic in two medical units was carried out. Each group comprised 31 patients; one of them was administered 250 mgs of acetazolamide prior to the anesthetic induction and 30 mgs of ketorolac in the immediate post surgery. Using visual analog scale assessed the presence of omalgia as well as the intensity of the pain.

RESULTS: We note that the study groups were homogenous since there were no significant variations in terms of sex, age, pressures intra abdominal transoperatorias, flow of CO₂ and surgical time. On the other hand, there are differences in the development of omalgia exist a reduction in those patients who received the dose of acetazolamide prior to the anesthetic induction manifesting in the 9.67% (n = 3) while the group control is presented so the 41.93% (n = 13) [p < 0.001].

CONSLUSIONS: We can conclude thereby that the association of acetazolamide at a dose of 250 mgs orally up to 30 minutes prior to the anesthetic induction associated with the employment of 30 mgs of ketorolac reduces significantly the development of omalgia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

INTRODUCCION

Dentro de la práctica quirúrgica diaria, existen entidades nosológicas que acaparan la atención del profesional de la salud, una de ellas, la colecistitis litiásica representa un problema de salud pública importante en el estado de Aguascalientes.

De acuerdo a los registros del Instituto de Servicios de Salud en el estado, durante el 2010 se registraron un total de 1,073 egresos hospitalarios por colecistitis litiásica resuelta y de enero a septiembre del 2012 se sumaban a la cuenta 919 casos representando el 2.68% de todos los egresos hospitalarios. La tasa de mortalidad fue registrada solo en el grupo de edad de 45 y más siendo de 85.83 por 100 mil habitantes.

En el caso particular de la colecistectomía laparoscópica, ha sido determinado que el dolor postoperatorio reconoce como principal mecanismo la irritación visceral del lecho hepático que produce un intenso dolor durante las primeras 24 horas del postoperatorio.

La frecuencia de la presentación del dolor referido al hombro varía entre 35% y 63% de las pacientes a las que se les ha realizado laparoscopia y puede durar hasta 3 días.

El tratamiento clásico del dolor, con opiáceos postoperatorios, incrementa en forma sustancial la incidencia de náusea y vómito, lo cual agrega una complicación adicional de mucha importancia en pacientes sometidos a cirugía

Por el contrario, el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) ha tomado gran impulso debido al presunto carácter inflamatorio del dolor abdominal y a la reducción en la incidencia de náuseas y vómitos vinculada a la disminución en el uso de narcóticos postoperatorios. El ketorolaco es una alternativa parenteral de elevada eficacia analgésica y duración de acción prolongada.

Existen reporte de los beneficios de analgesia obtenidos con el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica (AC), la cual participa en la transformación del dióxido de carbono (CO_2) en ácido carbónico (H_2CO_3). Se emplea previo a un procedimiento laparoscópicos a dosis de 5mg por Kg. Su utilidad se reporta principalmente en

nefrectomías con resultados alentadores sin embargo, los ensayos clínicos existentes constan de grupo heterogéneos sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos.

La provisión entonces de un adecuado alivio al dolor posoperatorio debe de ser una prioridad en nuestra práctica diaria y no solo ser considerada responsabilidad del área de anestesiología.

El presente estudio, tuvo como finalidad demostrar el efecto analgésico de un fármaco que moviliza el CO₂ causante de la omalgia en la colecistectomía laparoscópica asociado a ketorolaco para alivio del dolor agudo causado por el daño tisular quirúrgico sobre un grupo homogéneo de pacientes sometidos a un procedimiento laparoscópico estandarizado.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CAPITULO I

COLECISTITS LITIÁSICA

1.1 DEFINICION

La colecistitis está definida como la inflamación aguda o crónica de la pared vesicular. Esta última se presenta principalmente en pacientes graves sometidos a tratamiento en unidades de cuidados intensivos por politraumatismos, quemaduras, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, nutrición parenteral total, ventilación mecánica asistida o transfusiones masivas. En algunos casos, particularmente en diabéticos, inmunodeficientes o niños, su origen está dado por una infección primaria ocasionada por gérmenes tales como *Clostridium difícile*, *Escherichia coli* o *Salmonella tiphy*^{1, 2}.

Sabemos que la colecistitis aguda es la complicación más frecuente de la colelitiasis. La colecistitis crónica agudizada, consiste en la exacerbación brusca de los síntomas, en un cuadro de enfermedad vesicular de larga evolución

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La mayor incidencia de la enfermedad ocurre en el adulto entre los 30 y 80 años de edad. La colelitiasis es más frecuente en las mujeres en edad fértil, en una proporción mujer hombre de 4:1. Asimismo, la obesidad, hiperlipidemia, cirrosis, la anemia hemolítica crónica, edad avanzada, pérdida rápida de peso y el uso prolongado de anticonceptivos orales (estrógenos) son factores de riesgo de desarrollar colelitiasis. De acuerdo a la revisión realizada por Firedman de la historia natural de la colelitiasis síntomas o complicaciones serias (colecistitis aguda, colangitis aguda, ictericia clínica y pancreatitis) se presentaron en 1-2% de los pacientes asintomáticos y en un 1-3% de aquellos que presentan un cuadro de agudización al año posteriormente disminuyendo este riesgo.

1.3 FACTORES DE RIESGO

Se han atribuido varios factores de riesgo para la enfermedad, atribuidos fundamentalmente a alteraciones en la secreción de los lípidos biliares; sin embargo se debe tomar también en cuenta los factores predisponentes que pueden influir sobre la precipitación del colesterol biliar, el crecimiento y la agregación de cristales.

La edad se correlaciona positivamente con la frecuencia de la colelitiasis, probablemente determinada por hipersecreción de colesterol biliar asociada al envejecimiento. El sexo femenino aumenta el riesgo de desarrollar litiasis, por un incremento en la saturación biliar atribuida al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo hepático del colesterol.

El embarazo es un factor de riesgo independiente, que aumenta con la multiparidad. Se ha descrito un aumento en la secreción y saturación biliar de colesterol, disfunción motora vesicular, todo ello como resultado del aumento sostenido de los niveles de estrógenos y progesterona durante el embarazo y su normalización después del parto. Los esteroides sexuales, su administración exógena se ha asociado con el incremento en la frecuencia de colelitiasis; es posible que la progesterona actúe como un factor litogénico.

La obesidad, por una mayor secreción de colesterol biliar, probablemente relacionado a un aumento en la síntesis corporal total de este. Fenómeno que regresa a su normalidad cuando el sujeto alcanza su peso ideal

Una dieta rica en grasas y colesterol podría aumentar su secreción y saturación, mientras que una dieta abundante en ácidos grasos insaturados y fibra tendría un efecto protector para el desarrollo de colelitiasis.

Las drogas, en especial los hipolipemiantes como el clofibrato, que reducen los niveles plasmáticos de colesterol aumentando su secreción biliar, además de disminuir a síntesis y el pool de sales biliares, lo que crea condiciones de riesgo para el desarrollo de cálculos.

La resección del íleon distal y la enfermedad de Crohn determinan un alto riesgo litogénico debido a la mala absorción de las sales biliares que excede la capacidad de respuesta de la síntesis hepática con reducción de su secreción, condicionando una bilis sobresaturada.

No existe relación entre los niveles plasmáticos de colesterol total y la frecuencia de colecistitis; en cambio, los niveles bajos de lipoproteína de alta densidad constituyen un factor de riesgo demostrado.

Por último, el hecho de que la colecistitis pueda presentarse en asociación familiar y que el riesgo aumente en familiares de pacientes portadores de cálculos biliares sugiere que los defectos metabólicos involucrados en la patogenia de la enfermedad puedan ser heredados, aunque no se ha detectado ningún marcador genético específico.

1.4 FISIOPATOLOGIA

El 90- 95% de las colecistitis agudas se desencadenan habitualmente por la obstrucción de la vesícula biliar debido al impacto de un cálculo a nivel del cuello vesicular o del conducto cístico.

Los cálculos de la vesícula constan de un núcleo, formado principalmente por glicoproteínas; por fuera tienen una armazón albuminosa en la que se depositan cristales o sales. Desde el punto de vista del análisis químico, el componente más importante es el colesterol; también se encuentra bilirrubinato de calcio y carbonato de calcio.

Los cálculos biliares se presentan en tres variedades. El primer tipo y el más común (representa el 75% de los casos) son de colesterol. Normalmente existe un delicado equilibrio entre los niveles de ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol. Figura 1.

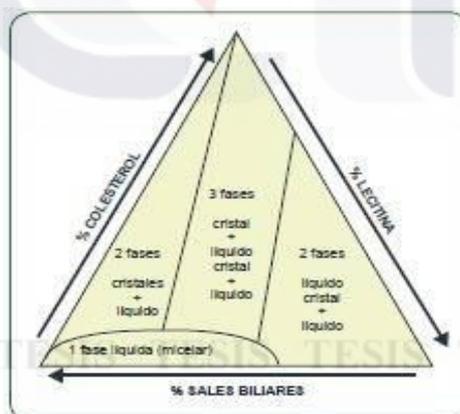


Figura 1. Triángulo de Admirand

Cuando este equilibrio se rompe, especialmente cuando hay sobresaturación de colesterol, hay una predisposición para la formación de bilis litogénica y el consiguiente desarrollo de cálculos biliares de colesterol.

El segundo tipo de cálculos es de la variedad pigmentada. Estos se derivan de la cristalización de bilirrubinato de calcio y se presentan en dos tipos: Negro y marrón.

Representan aproximadamente 15-20% de todos los cálculos biliares. Litos negros tienden a ocurrir en las enfermedades asociadas con hemólisis y metabolismo anormal de la hemoglobina.

Litos marrones están asociados con la bilis infectada se encuentran con frecuencia fuera de la vesícula biliar.

El último tipo de cálculo es de la variedad mixta, que contiene una mezcla de colesterol y pigmento.

Al obstruirse el orificio del conducto cístico con un lito, se produce una contracción intensa de la vesícula biliar y al no transitar los litos a través del conducto las contracciones aumentan y ocasionan edema de la pared vesicular. Si se mantiene el edema, la mucosa sufre lesión y comienza la liberación enzimática que descomponen a los fosfolípidos y producen inflamación severa. La isquemia es de gran importancia para explicar la necrosis de la pared vesicular. Contribuyen a ella la trombosis de los vasos císticos, por la compresión del infundíbulo de la vesícula y la hipertensión que se produce en el lumen durante la obstrucción, la que también reduce el flujo sanguíneo a la mucosa. Figura 2.

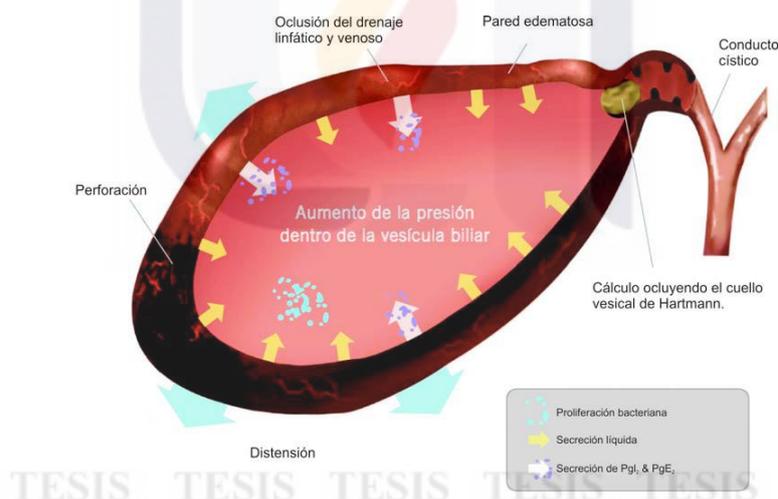


Figura.2 Mecanismo fisiopatológico de la colecistitis litiasica.

1.5 CUADRO CLÍNICO Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico es bastante característico: dolor abdominal en la región del hipocondrio derecho y/o el epigastrio, que puede ser del tipo de cólico intenso que no

cede fácilmente con terapia analgésica y que puede referirse a la región escapular derecha, náusea y vómito (en 60-70%), fiebre (38°-38,5°C) y, en algunos casos, alrededor del 10%, ictericia.

Más de dos terceras partes de los pacientes refieren cólico biliar previo. La palpación del abdomen revela dolor en la región subcostal derecha, donde se puede palpar una masa dolorosa que corresponde a la vesícula inflamada y distendida, más o menos en la mitad de los pacientes, según el grado de obesidad y la ubicación de la vesícula en profundidad en el lecho hepático. El signo de Murphy, que es el intenso dolor que causa la palpación sobre el hipocondrio derecho, es patognomónico, aunque no siempre se halla presente.

Es común una leucocitosis de 12.000-15.000, Se registra elevación de la bilirrubina a niveles del orden de 2-4 mg/dL en un 10% de los pacientes, elevación leve de la fosfatasa alcalina. La presencia de ictericia clínica y bioquímica pronunciadas debe hacer pensar en coledocolitiásis asociada, y la hiperamilasemia, que se presenta en alrededor de 15% de los pacientes, puede también ser indicativa de pancreatitis aguda. Hay que recordar que 30% de los casos de pancreatitis aguda biliar se asocian con colecistitis aguda.

En los pacientes de edad avanzada se obliteran o atenúan algunas de las manifestaciones clínicas por razones orgánicas o por tratamientos para enfermedades concomitantes: es frecuente observar ausencia de fiebre en las personas muy mayores, o en las que están tomando aspirina, esteroides o agentes AINE.

Habitualmente el diagnóstico de colecistitis es sencillo, se hace por la presencia o por el antecedente reciente de un cólico biliar, debiendo de recurrir, para su confirmación, al ultrasonido que es la técnica de diagnóstico por imagen de elección; este es un método rápido, seguro y exacto para llegar al diagnóstico de colecistitis aguda; aunque algunos autores calculan una especificidad del 80 al 90 % por este medio. Los hallazgos son típicos: vesícula biliar distendida, con paredes de grosor aumentado (> 4 mm; si el paciente no tiene enfermedades crónicas hepáticas y/o ascitis o falla cardiaca derecha), agrandamiento de la vesícula biliar (diámetro axial longitudinal >8 cm y diámetro axial corto > 4 cm), evidencia de imagen o imágenes que proyectan sombra

acústica posterior las cuales pueden encontrarse enclavadas, fluido peri vesicular causando imagen en "doble riel".

La gammagrafía (escintografía) tiene una sensibilidad del 97% y debe realizarse cuando el ultrasonido y la clínica no son concluyentes.

De ser necesario una Tomografía axial computarizada evidenciará engrosamiento de la pared, colecciones líquidas peri vesiculares, alargamiento vesicular, áreas de alta densidad en el tejido graso periférico.

1.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La colecistectomía es el tratamiento de elección en la colecistitis aguda ^{2, 3, 4}. Debe hacerse tempranamente, siendo la colecistectomía laparoscópica el procedimiento ideal hoy considerado como el estándar de oro en el manejo quirúrgico de la enfermedad litiasica de la vesícula biliar el cual es factible en la mayoría de los casos realizándose con alto grado de seguridad.

Uno de los beneficios demostrados de la colecistectomía laparoscópica en comparación con el abordaje convencional, es la mejoría significativa del bienestar posoperatorio, consiguiendo con esto, reducción del dolor posoperatorio, menos días de estancia hospitalaria y rápida reincorporación a las actividades cotidianas.

La laparoscopia comenzó a desarrollarse a comienzos de siglo XX, principalmente en Europa. Popularizada por Semm, alcanza su mayor desarrollo en el campo de la Ginecología, inicialmente como procedimiento diagnóstico³ y en las últimas décadas como procedimiento terapéutico.

La primera colecistectomía laparoscópica se realizó en un perro en el año 1985 por Filippi. En marzo de 1987 en Lyon Francia, Phillipe Mouret efectuó la primera colecistectomía laparoscópica en seres humanos siendo popularizada internacionalmente^{7, 8}. Es el 29 de junio de 1990 cuando el grupo de trabajo de Leopoldo Gutiérrez realizó este procedimiento en México, siendo el primer país de América Latina en donde dicha intervención se llevaba a cabo.

La indicación de la colecistectomía laparoscópica es la litiasis vesicular sintomática. Las vesículas calcificadas denominadas "de porcelana" se intervienen por su posibilidad de transformación maligna. La colecistectomía está indicada en pacientes mayores de 60 años con pólipos en la vesícula biliar de más de 10 mm asociados a cálculos. Las contraindicaciones absolutas de la colecistectomía laparoscópica son las hemodinámicas o respiratorias secundarias al neumoperitoneo.⁵

La técnica quirúrgica de la colecistectomía laparoscópica implica la creación inicial de un neumoperitoneo, su objetivo es el de crear un espacio real donde sea posible la instrumentación. Es un procedimiento delicado, indispensable, que no está exento de complicaciones aún contando con la mejor tecnología.⁸



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CAPITULO II.

NEUMOPERITONEO CON CO₂

2.1 DINÁMICA DEL CO₂ EN EL NEUMOPERITONEO.

El CO₂ es el gas más utilizado para producir neumoperitoneo, esto debido a sus cualidades químicas, además de que no causa irritación peritoneal, elimina la combustión y se adquiere fácilmente. La insuflación con CO₂ es dolorosa y requiere de analgesia o anestesia para ser tolerada. Otras medidas para reducir el dolor secundario a la instalación del neumoperitoneo como mantener un flujo de gas bajo (3 lts /min) y la humidificación ya la sequedad del gas contribuye a la disección tisular local y como consiguiente daño a la superficie de la serosa.

Un estudio realizado en cerdos por Lister, Rudston-Brown y col. reveló que la absorción de CO₂ desde la cavidad abdominal a la circulación presenta una cinética específica desde el comienzo de la instalación del neumoperitoneo.⁹ En efecto, la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) aumenta por la absorción de CO₂ desde la cavidad a medida que asciende la presión intra abdominal (PIA) hasta alcanzar esta última un valor de 10 mm de Hg, cifra a partir de la cual la velocidad de absorción de CO₂ (VCO₂) alcanza una meseta en la cual se mantiene constante. Un aumento adicional en la PaCO₂ es debido no ya a la absorción del CO₂ desde la cavidad abdominal sino a alteraciones respiratorias derivadas de la restricción ventilatoria, el aumento de la presión de la vía aérea y un incremento en el espacio muerto ventilatorio inducidos por el neumoperitoneo.

Esta dinámica en la absorción del CO₂ puede interpretarse a través del análisis de los términos de la ley de Fick sobre la difusión del CO₂

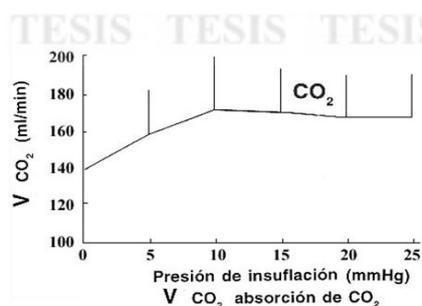


Figura 3. Cinética de la absorción de CO₂

Una vez alcanzada la meseta, es posible determinar el flujo de absorción de CO_2 por sustracción de la producción metabólica de CO_2 del nivel de la misma. Dicho valor ha sido estimado en el rango de los 10 a 30 ml/min y suele alcanzarse entre los 15 y 30 minutos de comenzada la insuflación abdominal.

Los ascensos en la PIA por encima de los 10 mm de Hg producen incrementos adicionales en la PaCO_2 vinculados no ya a un aumento en la VCO_2 sino a una alteración en la eliminación de este gas. En efecto, está confirmado un sostenido aumento en el espacio muerto fisiológico (DS fis) al ascender la PIA. La aparente contradicción de un aumento en el DS fis a pesar del descenso en la capacidad residual funcional solo podría ser explicado a través de un desplazamiento de los pulmones hacia la condición de «Zona 1» de West resultando así en un incremento en el DS fis, como ha sido descrito previamente. Los aumentos asociados en la relación ventilación-perfusión (V/Q) tendrían un efecto menos relevante en el ascenso de la PaCO_2 ya que la gran capacidad de difusión de este gas permite mantener su eliminación a diferencia de lo que ocurre con otros gases menos solubles como el oxígeno (O_2) o el óxido nítrico.

2.2 REPERCUSIONES FISIOLÓGICAS DEL NEUMOPERITONEO

El CO_2 se difunde desde la cavidad peritoneal hacia la circulación sistémica, presentando repercusiones cardiopulmonares y de equilibrio ácido base como son extrasístoles ventriculares, taquicardia, hipertensión arterial, desaturación de oxígeno, hipercapnia, tendencia a la acidosis respiratoria y, posteriormente, acidosis de componente mixto ocasionado por compromiso en la V/Q por compresión mecánica sobre la vena cava inferior.^{8,9.}

Por otro lado, durante la insuflación en procedimientos laparoscópicos, la producción de H^+ en la serosa de los órganos intra abdominales expuestos al CO_2 decrementa los valores de pH más allá de los niveles fisiológicos lo cual desencadena dolor. El pH resultante es el reflejo del equilibrio dinámico entre la formación de iones H^+ debido a la ionización del CO_2 disuelto y la remoción de estos a través de la perfusión tisular.

Cuando la insuflación de CO₂ en la cavidad peritoneal se ha completado, el movimiento del gas dentro y fuera de ésta se determina por:

- a) La difusión de gas através del revestimiento de los tejidos (limitación de la difusión).
- b) El transporte en la perfusión sanguínea a los tejidos que están en la línea de absorción de la cavidad (limitación de la perfusión). La difusión del CO₂ del peritoneo a la sangre, es por lo general más grande que su perfusión; el gas tiene una alta solubilidad y se equilibra rápidamente dentro del tejido.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CAPITULO III.

DOLOR POSOPERATORIO EN CIRUGIA LAPAROSCOPICA

3.1 DEFINICION DE DOLOR

De acuerdo con la International Association for the study of pain (Asociación internacional para el estudio del dolor), el dolor se define como una compleja experiencia somato-psíquica, desagradable, proveniente de un daño tisular, acompañado de una constelación de emociones y respuestas conductuales y autónomas. Su componente sensorial es a través de vías nociceptivas y mecanismos electroquímicos complejos, constituidos por procesos fisiológicos, denominados transducción, transmisión, percepción y modulación. Por su parte, el dolor agudo es definido como el dolor de reciente aparición y probablemente limitada duración. El máximo representante del dolor agudo es el posoperatorio.^{9, 10,11}

Aunque cada vez se avanza más en el conocimiento sobre la neurobiología de la nocicepción, la farmacodinamia de los analgésicos así como de las técnicas analgésicas, el dolor postoperatorio continúa siendo un reto terapéutico. Es por ello que varios autores, como Revuelta-Rizo y López-Millán, se han dado a la tarea de encontrar combinaciones de técnicas analgésicas y alternativas de pre medicación a fin de limitar la duración e intensidad del dolor posoperatorio.⁹

3.2 PATOGENIA DEL DOLOR EN PROCEDIMIENTOS LAPAROSCOPICOS.

El dolor abdominal así como el cervical y la omalgia reconocen su génesis en la distensión peritoneal producida por el neumoperitoneo que favorece el desarrollo de una reacción inflamatoria local vinculada a la lesión por estiramiento de los capilares peritoneales. Este dolor se intensifica con la tos a causa del descenso del hígado durante el acto tusígeno pero no se modifica con el movimiento corporal, lo que lo diferencia del dolor parietal vinculado a la colecistectomía convencional. Asimismo, el dolor también estaría relacionado con la presencia de CO₂ residual en la cavidad abdominal ya que el CO₂ se transforma luego en H₂CO₃ que irrita el peritoneo visceral y diafragmático produciendo dolor. (Figura 4)

El peritoneo diafragmático está innervado por el nervio frénico, por lo que su distensión e irritación producen dolor referido al territorio cervical y del hombro, correspondiente a las raíces C3-C4-C5, que dan origen al nervio frénico.

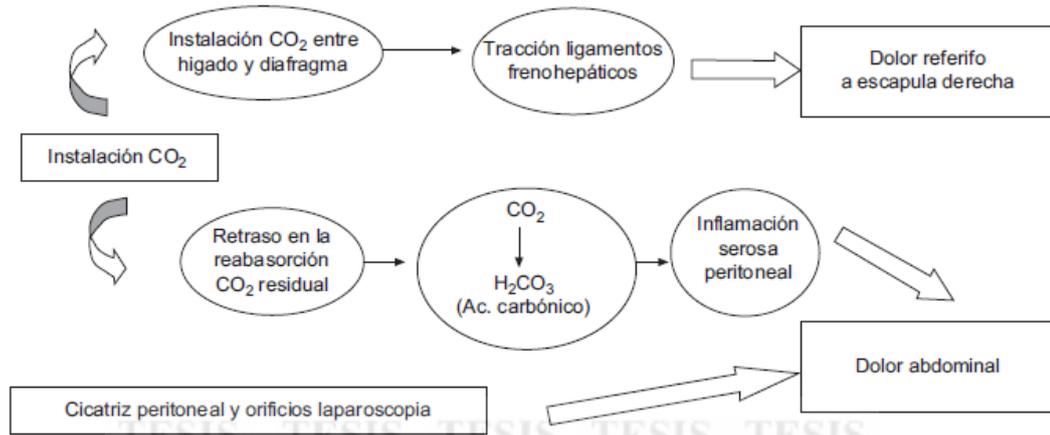


Figura 4. Etiopatogenia del dolor en cirugía laparoscópica

3.3 MANEJO DEL DOLOR POSOPERATORIO.

El correcto tratamiento del dolor posoperatorio tiene como objetivo:

- ❖ Minimizar la molestia del paciente
- ❖ Facilitar la recuperación posoperatoria.
- ❖ Minimizar las complicaciones asociadas a la persistencia del dolor.

En presencia de un dolor leve, los fármacos más indicados son los analgésicos no opioides, los cuales, asociados a opioides leves, son capaces de controlar un dolor de intensidad moderada. (Figura 5)

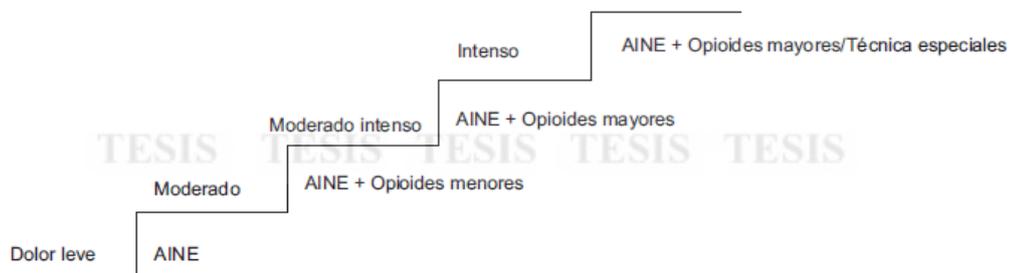


Figura 5. Escala en el tratamiento del dolor agudo, en Cir. Esp. 2009; 86(2):63–71

El uso de agentes antiinflamatorios no esteroides ha tomado gran impulso debido al presunto carácter inflamatorio del dolor abdominal y a la reducción en la incidencia de náuseas y vómitos vinculada a la disminución en el uso de narcóticos postoperatorios.

En varias series de pacientes, el diclofenaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor postoperatorio en las laparoscopías. En efecto, su uso en forma rectal o por vía oral 2 horas antes del procedimiento, disminuyó notablemente la incidencia de dolor, náuseas y vómitos luego de la cirugía¹². Su administración endovenosa no está aún autorizada y podría estar asociada con flebitis en la vena de administración.

El ketorolaco es una alternativa parenteral de elevada eficacia analgésica y duración de acción prolongada. Un estudio reciente ha demostrado la eficacia de esta droga en el control del dolor pos laparoscopia a través de la administración previa al procedimiento de 30 mg IV y 30 mg IM del fármaco, disminuyendo los requerimientos de narcóticos postoperatorios en más de un 50%.

3.4 ALTERNATIVAS ANALGÉSICAS

La infiltración de los orificios de entrada de los trocares con bupivacaína, particularmente a nivel umbilical, así como la instilación intraabdominal de lidocaína¹³, también han revelado ser medidas eficaces para disminuir el dolor postoperatorio en las laparoscopías ginecológicas, principalmente en lo que respecta a la omalgia. Por el contrario, varios estudios demostraron su ineficacia en la colecistectomía laparoscópica, probablemente por la imposibilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas de anestésico local en el lecho vesicular.

Recientemente se han utilizado acetazolamida, un inhibidor de la AC, la cual participa en la transformación del CO₂ en H₂CO₃. Es recomendado su uso previo a la insuflación a dosis de 5 mgs por kg. Su mayor utilidad se demuestra durante nefrectomías laparoscópicas.¹⁵

CAPITULO IV. ANHIDRASA CARBONICA.

4.1 MECANISMO DE ACCION

La AC también llamada carbonato deshidratasa, fue descrita por primera vez en el eritrocito por Meldrum y col en 1933. Pertenece a la familia de las metaloenzima que contiene, en su sitio activo, una molécula de zinc que coordina con los anillos imidazol de 3 residuos de histidina: His 94, His 96, His 119. Los residuos de treonina 199 y glutamato 106 conjuntamente con histidina 64 interactúan indirectamente a través de la unión de una molécula de agua lo que confiere un ion hidroxilo a la molécula de zinc. Se trata de una proteína monomérica de 30,000 D de peso molecular cuya síntesis es comandada por el cromosoma 17.

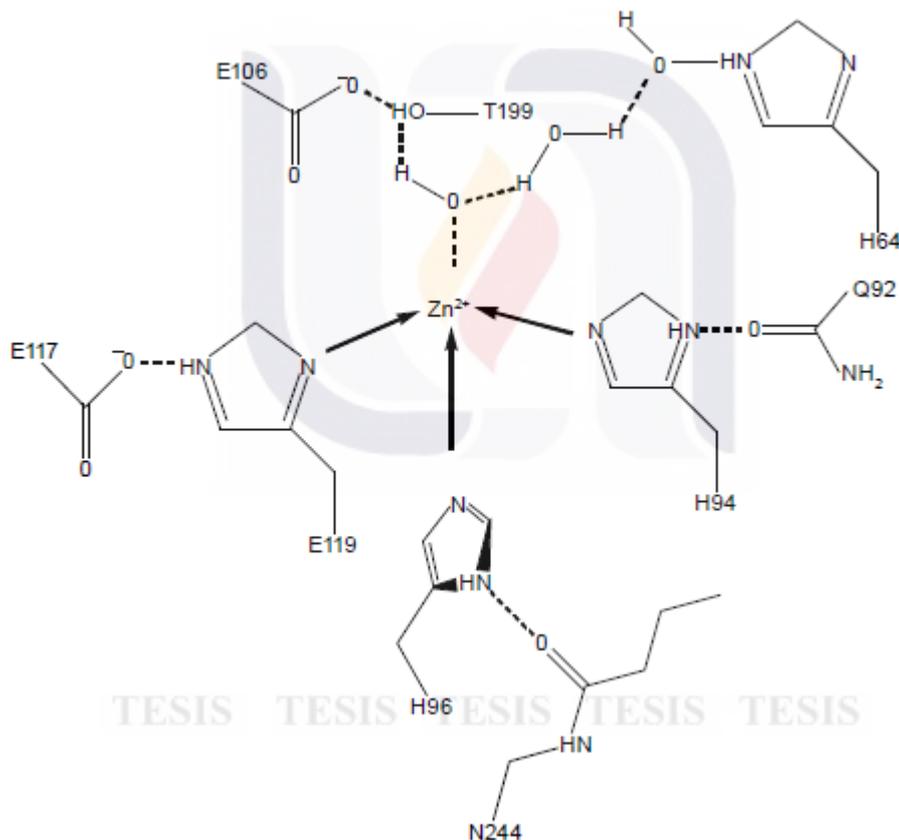


Figura 6. Estructura molecular de la anhidrasa carbónica.

Se han descrito al menos cinco familias distintas denominadas, α , β , γ , δ ψ ϵ . La AC- α , se encuentra en los seres humanos y se divide en cuatro subgrupos y 16 isoformas de las cuales, las isoformas VIII, X, XI y XV carecen de actividad debido a la sustitución de

uno o más residuos de histidina, importantes para su función. Debido a esto, se les conoce como proteínas relacionadas a la AC.¹⁴

La AC presenta una actividad de liasa, es decir, enzimas que catalizan reacciones de eliminación no hidrolítica, no oxidante o la lisis de un sustrato; son reacciones que generan un doble enlace a través de la eliminación de moléculas de H₂O, CO₂ y NH₃. La función más estudiada de esta enzima es catalizar la ionización del CO₂ para formar H₂CO₃, reacción que se lleva a cabo de manera continua en ausencia de la enzima, pero muy lentamente (100s para llegar al equilibrio); mientras que en presencia de ésta, el equilibrio se alcanza en menos de 1s, produciendo un protón H⁺ y un anión de bicarbonato (HCO₃⁻). El mecanismo de reacción de AC sobre el CO₂ se puede separar en dos pasos como se muestra en la figura 7.

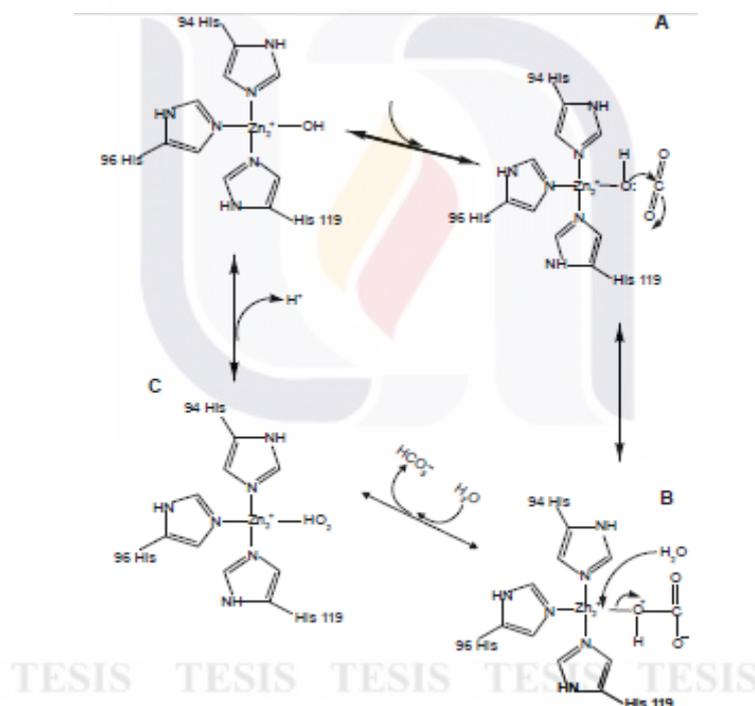


Figura.7 Mecanismo de acción de la anhidrasa carbónica

En el primer paso, el hidroxilo unido a la molécula de zinc reacciona con el carbonilo del CO₂ para formar una molécula de HCO₃⁻ que queda unida al zinc; posteriormente, el bicarbonato mediante hidrólisis es desplazado a través de un intercambio de enlaces.

En el segundo paso, el H^+ se transfiere al amortiguador externo mediante un transportador para regenerar la especie catalítica activa, permitiendo que el zinc se una nuevamente al hidroxilo.

Las isoformas I y II se encuentran en el eritrocito. La isoforma I está presente en un 85% y en concentraciones sanguíneas de 150 mM; mientras que la isoforma II se encuentra en menor proporción, tiene una mayor actividad y su tasa de recambio es de $10^6 s^{-1}$ a $25^\circ C$ y a un pH de 9. Las concentraciones fisiológicas de cloro (80 mM) inhiben la actividad de anhidrasa carbónica. Esta enzima contribuye a la excreción del CO_2 mediante su hidratación y consecuente conversión a HCO_3^- , durante la hidratación del CO_2 se producen también protones que son amortiguados por la hemoglobina (Hb), mientras que los iones HCO_3^- son transportados hacia el plasma vía la proteína de la banda 3 (también conocida como intercambiador aniónico 1, AE1). Esta reacción se revierte a nivel alveolar, donde el HCO_3^- se deshidrata en el eritrocito produciendo CO_2 que es capaz de difundirse a través de un gradiente de presión por la membrana alveolo capilar. Aunado a esto, el eritrocito favorece el abastecimiento de O_2 durante su paso a través del lecho capilar mediante el efecto Bohr, hecho que se favorece gracias al aumento en la velocidad de la reacción determinado por la AC.

En los túbulos proximales, la energía libre en el gradiente del sodio (Na^+) establecido mediante la bomba de Na^+ baso lateral es usada por un anti portador de Na^+/H^+ en la membrana luminal para transportar H^+ hacia la luz tubular en intercambio por Na^+ . En la luz, el H^+ reacciona con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 que se descompone con rapidez a CO_2 y agua en presencia de AC en el borde en cepillo. En situaciones normales, la reacción entre CO_2 y agua es lenta pero la AC acelera de manera irreversible esta reacción varias miles de veces. El CO_2 es lipófilo y se difunde con rapidez a través de la membrana luminal hacia la célula epitelial, donde reacciona con agua para formar H_2CO_3 , reacción catalizada por la AC citoplásmica.

CAPITULO V

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA.

5.1 DEFINICION.

Los inhibidores de la AC, en potencia, inhiben las formas tanto unida a membrana como citoplásmica de la anhidrasa carbónica, lo cual da como resultado supresión casi completa de la resorción de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en los túbulos proximales. La acetazolamida es el fármaco prototipo de los inhibidores de AC.¹⁵

5.2 ANTECEDENTES

Los fármacos inhibidores de la AC se desarrollaron en la década de los cuarenta del siglo pasado cuando se trataban de sintetizar compuestos de sulfonamidas con las propiedades inhibitorias de la AC de la sulfanilamida.

En 1937 H. Southworth descubrió que los pacientes bajo tratamiento con sulfanilamida desarrollaban acidosis metabólica, mientras que excretaban orina alcalina. Al año siguiente se mostró que esos efectos eran debidos a la inhibición de la AC, enzima que se encuentra revistiendo el borde luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal en el riñón.

Se notó que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva a los que se administraba sulfanilamida excretaban NaHCO_3 y se incrementaba el volumen de la orina.

Posteriores estudios revelaron que los diversos sulfonamídicos aromáticos con un grupo sulfamilo libre eran inhibidores de la AC.

5.3 FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA DE LA ACETAZOLAMIDA

La acetazolamida Pertenece al grupo de la sulfanilamida, son bacteriostáticas, antagonistas del ácido paraaminobenzóico (PABA), imprescindible para la síntesis del ácido fólico bacteriano.

Los microorganismos que son susceptibles a las sulfamidas requieren del PABA extracelular para la producción del ácido dihidrofólico, un paso esencial en la producción de las purinas y la síntesis de ácidos nucleicos

Cuando el ion HCO_3^- se libera en el glomérulo renal y pasa a túbulo proximal, se combina con el ion sodio para dar NaHCO_3 . Entonces, el catión Na^+ se reabsorbe a la sangre en un proceso de transporte activo, que lleva consigo la correspondiente reabsorción de agua a fin de mantener la presión osmótica, y el protón que se ha intercambiado con él, reacciona con el anión HCO_3^- para dar más H_2CO_3 que, por la catálisis de la AC situada en la membrana del túbulo, se convierte en CO_2 , que difunde pasivamente y se hidrata de nuevo en la membrana para iniciar el proceso. El resultado, es la reabsorción de NaHCO_3 y del agua desde el túbulo proximal. La inhibición de ésta enzima supone la retención en el túbulo renal del HCO_3^- , lo que produce una mayor diuresis. Este efecto puede, sin embargo, compensarse cuando el filtrado renal pasa del túbulo proximal al asa de Henle, ya que en este trayecto existen procesos muy eficaces de reabsorción de iones Na^+ (y también cloruro) que no dependen del anión HCO_3^-

El fármaco, tiene una buena absorción con elevada ligadura a proteínas (90%). La vida media es de 10 a 15 horas con un pico de concentración sérica de 12 a 27 $\mu\text{g/L}$ después de 2-4 horas. La eliminación es renal, casi completa (90%-100%) a las 24 horas de administrada.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración preoperatoria de 250 mgs de acetazolamida asociado al empleo de 30 mgs de Ketorolaco disminuye la intensidad de la omalgia en la colecistectomía laparoscópica en comparación con el empleo de solo 30 mg de Ketorolaco?

OBJETIVOS

TESIS TESIS OBJETIVO GENERAL IS TESIS

- ❖ Demostrar que La administración preoperatoria de 250 mgs de acetazolamida asociado al empleo de 30 mgs de Ketorolaco disminuye la intensidad de la omalgia en la colecistectomía laparoscópica en comparación con el empleo de solo 30 mg de Ketorolaco.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Determinar el efecto analgésico de la acetazolamida asociada al uso de ketorolaco contra solo ketorolaco en la omalgia posterior a la colecistectomía laparoscópica.
- ❖ Conocer el porcentaje de los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica que ameritaron un manejo analgésico agregado al convencionalmente utilizado para tratamiento de la omalgia.
- ❖ Tener bases científicas mediante el empleo de la medicina basada en evidencias a fin de recomendar el uso del fármaco en estudio como asociación a la terapia analgésica convencional.
- ❖ Impulsar la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que nos permitan brindar manejo ambulatorio a pacientes que se someten a algún procedimiento laparoscópico y que el dolor posquirúrgico es la principal limitante para su egreso.

JUSTIFICACION

La colecistectomía por colecistitis o cólico recurrente o aguda biliar es el procedimiento más común de cirugía mayor que realizan los cirujanos generales resultando en aproximadamente 500,000 operaciones por año.¹³

El procedimiento de elección es la colecistectomía laparoscópica, hoy considerado como el "estándar de oro" en el manejo quirúrgico de la enfermedad calculosa de la vesícula biliar.

La ejecución de la cirugía laparoscópica determina la necesidad de insuflar la cavidad abdominal con gas, lo que resulta indispensable para la visualización del campo operatorio.

La extraordinaria difusibilidad del dióxido de carbono (CO_2) y su rápida eliminación por la vía respiratoria así como su incombustibilidad, lo transforman en el gas de elección para la ejecución de los procedimientos laparoscópicos.

A pesar de las ventajas objetivas de la cirugía laparoscópica sobre el abordaje convencional, su ejecución involucra una serie de importantes alteraciones fisiopatológicas determinadas por la instalación de un neumoperitoneo de CO_2 , por la colocación del paciente en posición de Trendelenburg invertido y por la absorción del CO_2 desde la cavidad abdominal hacia la circulación sanguínea.

La omalgia, reconocen su génesis en la distensión peritoneal producida por el neumoperitoneo que favorece el desarrollo de una reacción inflamatoria local vinculada a la lesión por estiramiento de los capilares peritoneales. Asimismo, el dolor también estaría relacionado con la presencia de CO_2 residual en la cavidad abdominal ya que el CO_2 se transforma luego en ácido H_2CO_3 que irrita el peritoneo visceral y diafragmático produciendo dolor. Esta manifestación puede llegar a presentarse hasta en el 63% de los pacientes sometidos a la resección laparoscópica de la vesícula biliar, siendo una de las principales limitantes del manejo ambulatorio de estos pacientes.

Numerosos estudios se han dado a la tarea de ofrecer alternativas analgésicas que reduzcan de manera significativa la presencia de omalgia en pacientes que se someten a procedimientos laparoscópicos. Desde la combinación de técnicas

anestésicas regionales y generales, manejo de combinaciones de fármacos que bloquean las vías del dolor hasta el uso reciente de inhibidores de la AC, estos últimos, a fin de eliminar por completo el CO₂ residual a nivel abdominal.

Esta última alternativa, se ha empleado en varios estudios ofreciendo resultados alentadores, sin embargo ninguno de ellos consta de grupos homogéneos que puedan ser comparados en cuanto al resultado de la reducción de la omalgia.

Debido a ello, este ensayo clínico, trata de ofrecer resultados confiables realizando una prueba terapéutica en un grupo estandarizado de pacientes que fueron sometidos a un mismo procedimiento quirúrgico y en condiciones similares , eliminando así, otros factores que pueden influir sobre el fenómeno de estudio , en este caso la omalgia.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO.

Incluimos 62 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica del servicio de Cirugía General del Centenario hospital Miguel Hidalgo y del Hospital General Tercer Milenio de la ciudad de Aguascalientes, Ags. del 1º de mayo de 2011 al 30 de Junio de 2012, que fueron mayores de 16 años y aceptaron participar en el estudio firmando hoja de consentimiento informado

TIPO DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó un ensayo clínico: analítico, comparativo, aleatorizado, doble ciego.

El tamaño de la muestra fue determinado mediante fórmula para la comparación de las tasas de eventos entre dos grupos independientes considerando un valor de α 0.05, β de 80% $n= 31$

DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS.

Mediante aleatorización automática de la población, los dividimos en dos grupos:

Grupo de estudio (A)

Treinta y un pacientes a quienes se les administró una tableta de 250 mgs de acetazolamida 30 min previos a iniciar la inducción anestésica. Administración de 30 mgs de Ketorolaco IV en el posoperatorio inmediato

Grupo Control (B)

Treinta y un pacientes a los que se les administró una tableta de placebo 30 min previos a iniciar la inducción anestésica. Administración de 30 mgs de Ketorolaco IV en el posoperatorio inmediato.

Todos los pacientes fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica empleando la técnica estándar con 4 puertos. Se empleo flujo de CO₂ continuo entre 6 y 12 lts min para mantener presiones intra abdominales entre 12 y 14 mmhg.

Posteriormente fueron evaluados en el periodo posoperatorio inmediato acerca de la presentación de omalgia, siendo asignado un valor numérico acorde con la escala visual análoga (EVA), a los 60 min se revaloró el paciente en cuanto a persistencia de dolor y se determinó si ameritaban dosis analgésica de rescate.

Escala de dolor			
0	4	6	10
Nada	Poco	Bastante	Mucho

Tabla 1. Escala visual análoga para evaluación de dolor.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- ❖ Edad (años)
- ❖ Sexo (hombre, Mujer)
- ❖ Cirugía programada o de urgencia
- ❖ Tiempo quirúrgico (minutos)
- ❖ Presión intra abdominal transoperatoria (mmHg)
- ❖ Flujo de CO2 transoperatorio (lts/min)

VARIABLES DEPENDIENTES

- ❖ Omalgia
- ❖ Intensidad del dolor en escala visual análoga
- ❖ Dosis analgésica de rescate.

ANÁLISIS DE DATOS

Mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0 realizamos el análisis de la base de datos obtenida.

Utilizamos estadística descriptiva para variables cuantitativas y estadística inferencial para la comparación de grupos; χ^2 para variables cualitativas y T de student para las cuantitativas. Valores de $p < 0.05$ fueron considerado como significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 62 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica atendidos en los servicios de cirugía general del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y del Hospital General Tercer Milenio tanto programados como ingresados al servicio de urgencias.

Mediante el análisis estadístico se obtuvieron los resultados que se plasman en las tablas 2 y 3 haciendo referencia al valor de p, para mostrar la significancia en cuanto a las diferencias de los grupos.

Tabla 2. RESULTADOS VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Ketorolaco + Acetazolamida	Ketorolaco+ Placebo	VALOR DE p
Edad	36 \pm 12	41 \pm 16	0.186*
Tiempo quirúrgico	51.87 \pm 21	64.2 \pm 26.442	0.052*
Flujo CO2	8.65 \pm 1.199	9.16 \pm 1.344	0.116*
PIA transoperatoria	12.52 \pm 0.677	12.8 \pm 0.654	0.910*
Sexo (H,M)	27,4	27,4	1.00 ⁺
Urgencia	8	11	0.409 ⁺

*diferencias calculadas con T de student

⁺ Diferencia calculada con χ^2

Tabla 3. RESULTADOS VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	KETOROLACO + ACETAZOLAMIDA	KETOROLACO+ PLACEBO	VALOR p*
OMALGIA	3	18	<0.001
DOSIS RESCATE	3	21	<0.001

*Calculado con χ^2

La omalgia se presentó en un 9.67 % (n=3) de los pacientes que recibieron acetazolamida asociada a ketorolaco mientras que en el grupo control lo manifestaron 58.06%(18) con una $p<0.001$

Logramos que los grupos de estudio fuesen comparables en cuanto a edad (gráfica 1), sexo (gráfica 2), flujo de CO₂ trans operatorio (gráfica 3), PIA trans operatoria (Gráfica 4), tiempo quirúrgico (gráfica 5) y si el procedimiento se realizó de manera urgente o electivo (gráfica 6) no existiendo diferencias significativas entre los grupos.

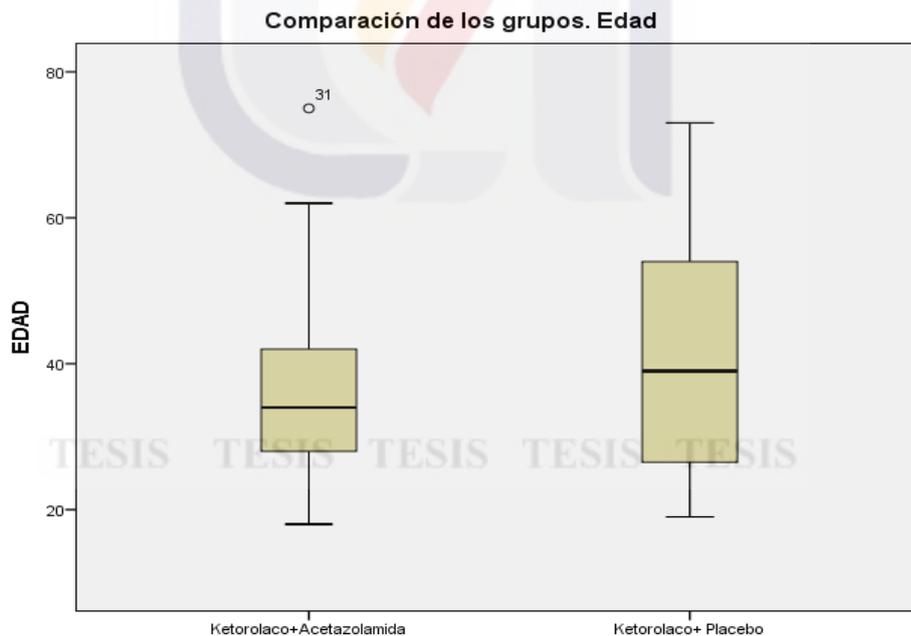
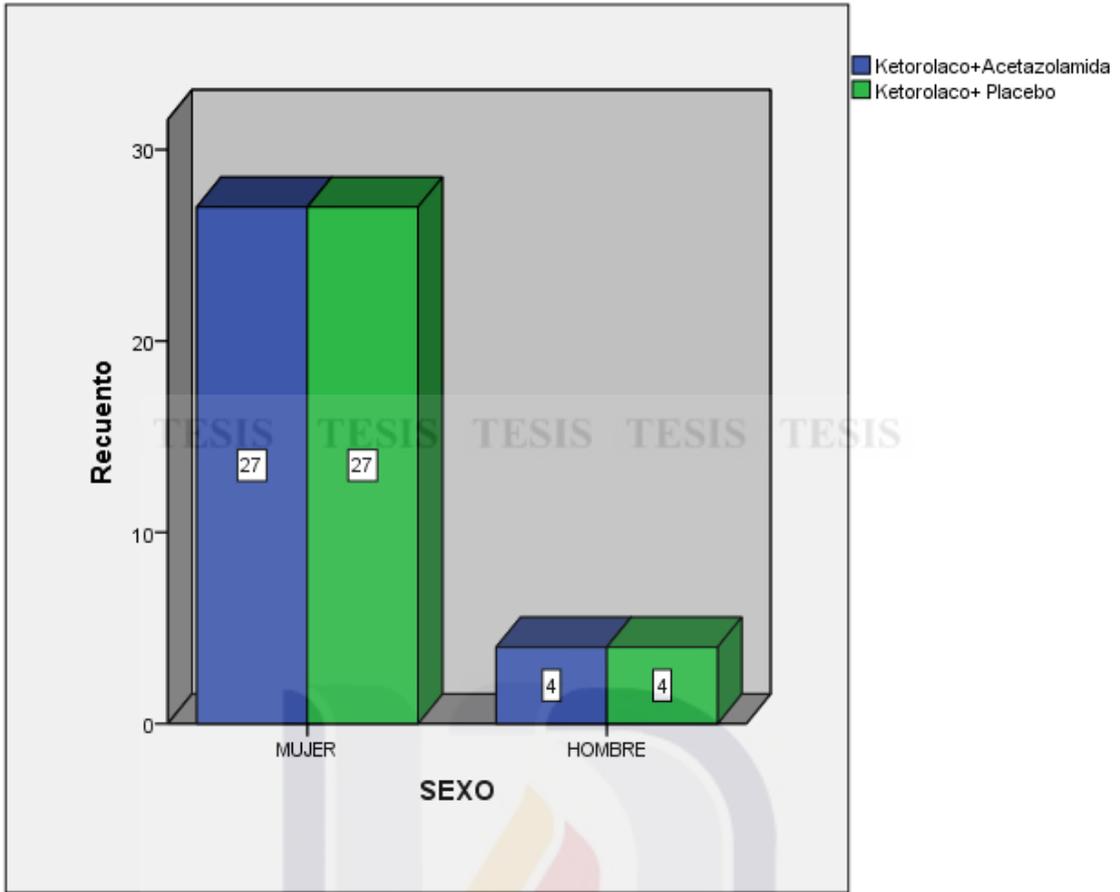
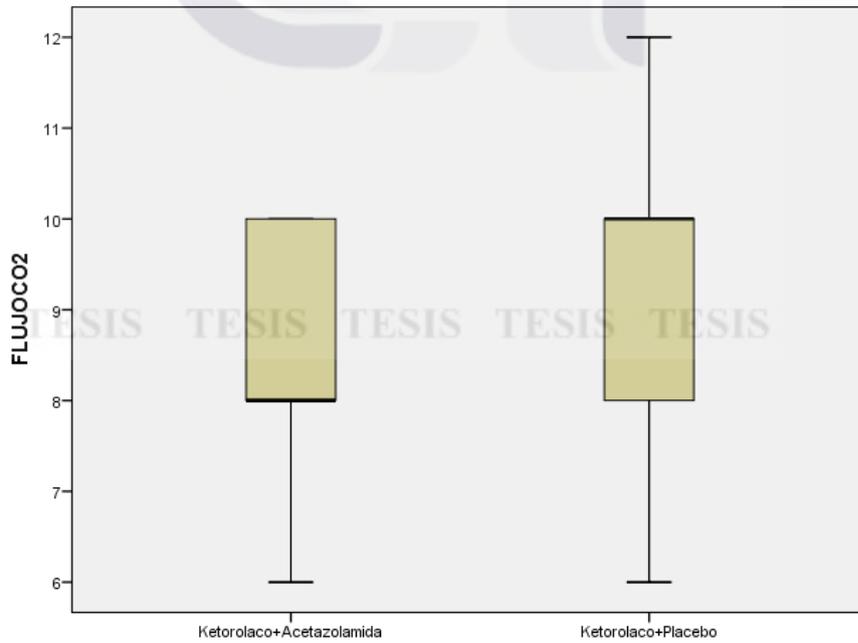


Figura 1. Comparación de los grupos de edad.



Gráfica 2 .Distribución por sexos en los grupos

Comparación de los grupos. Flujo de CO2



Gráfica 3. Comparación de los grupos. Flujo de CO2

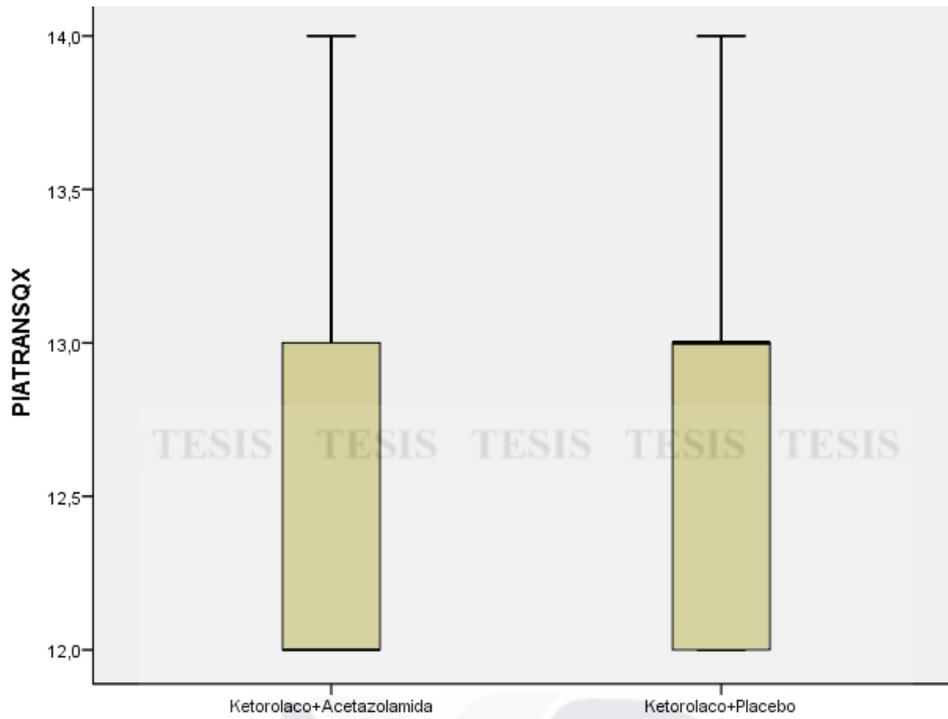
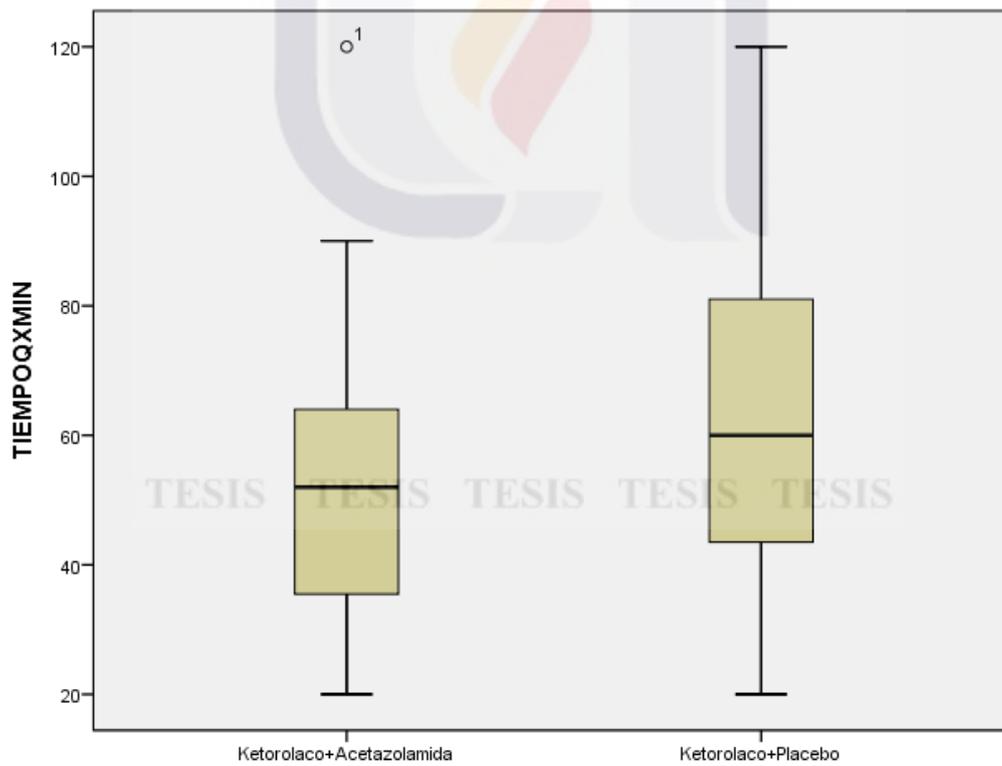
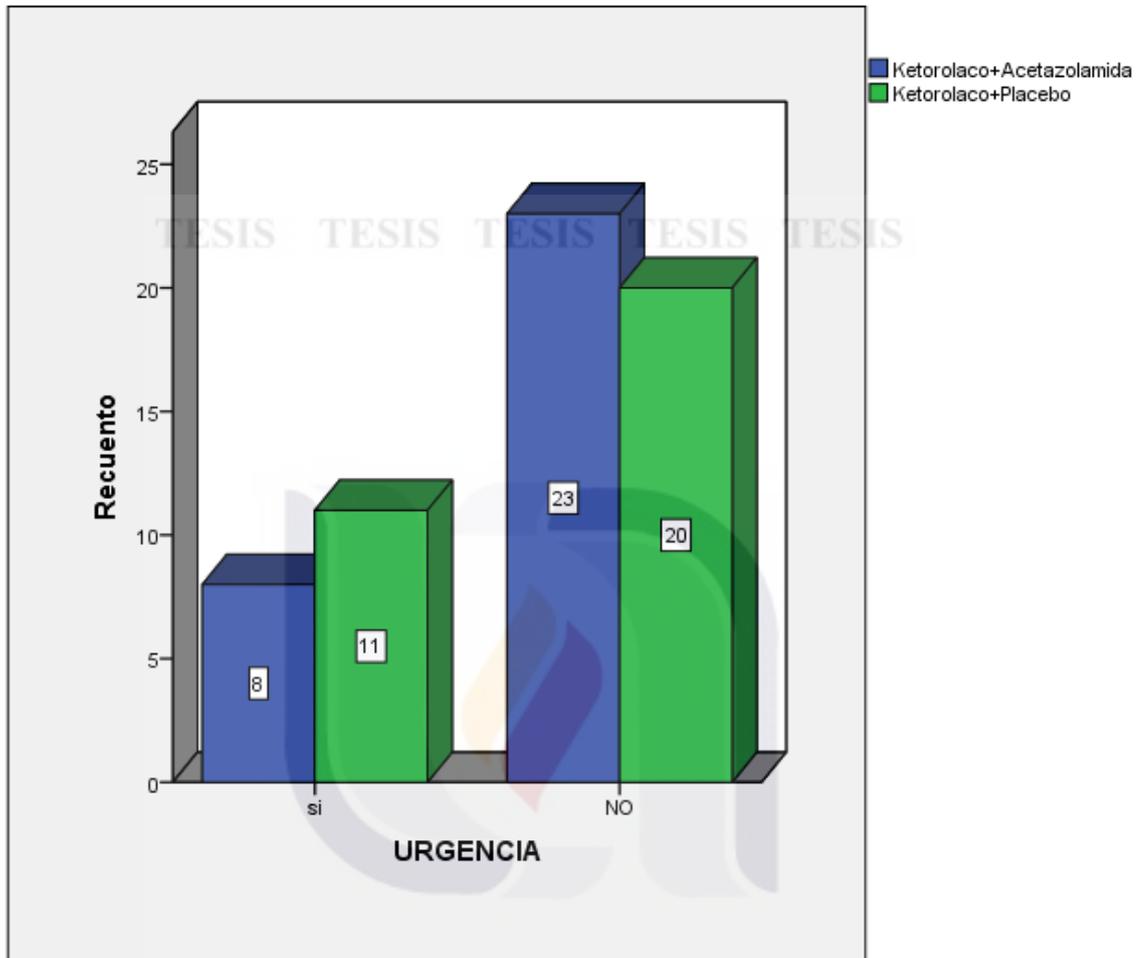


Gráfico 4. PIA transoperatoria. Comparación de los grupos.

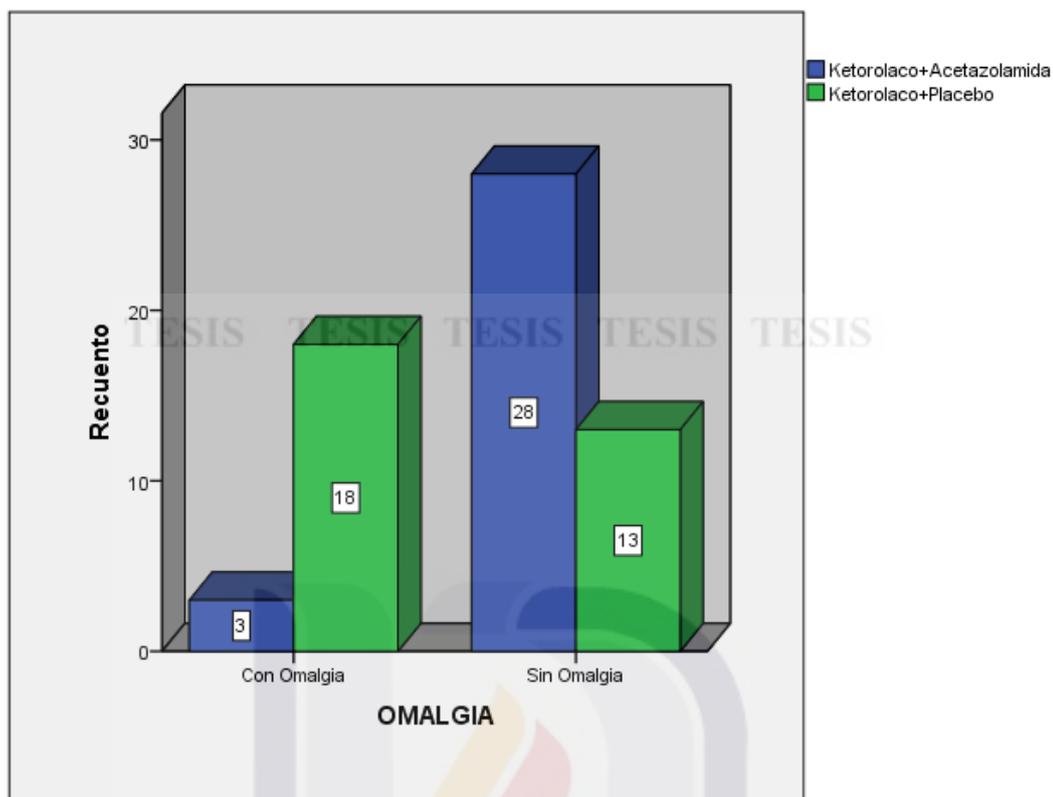


Gráfica 5. Comparación de grupos. Tiempo quirúrgico



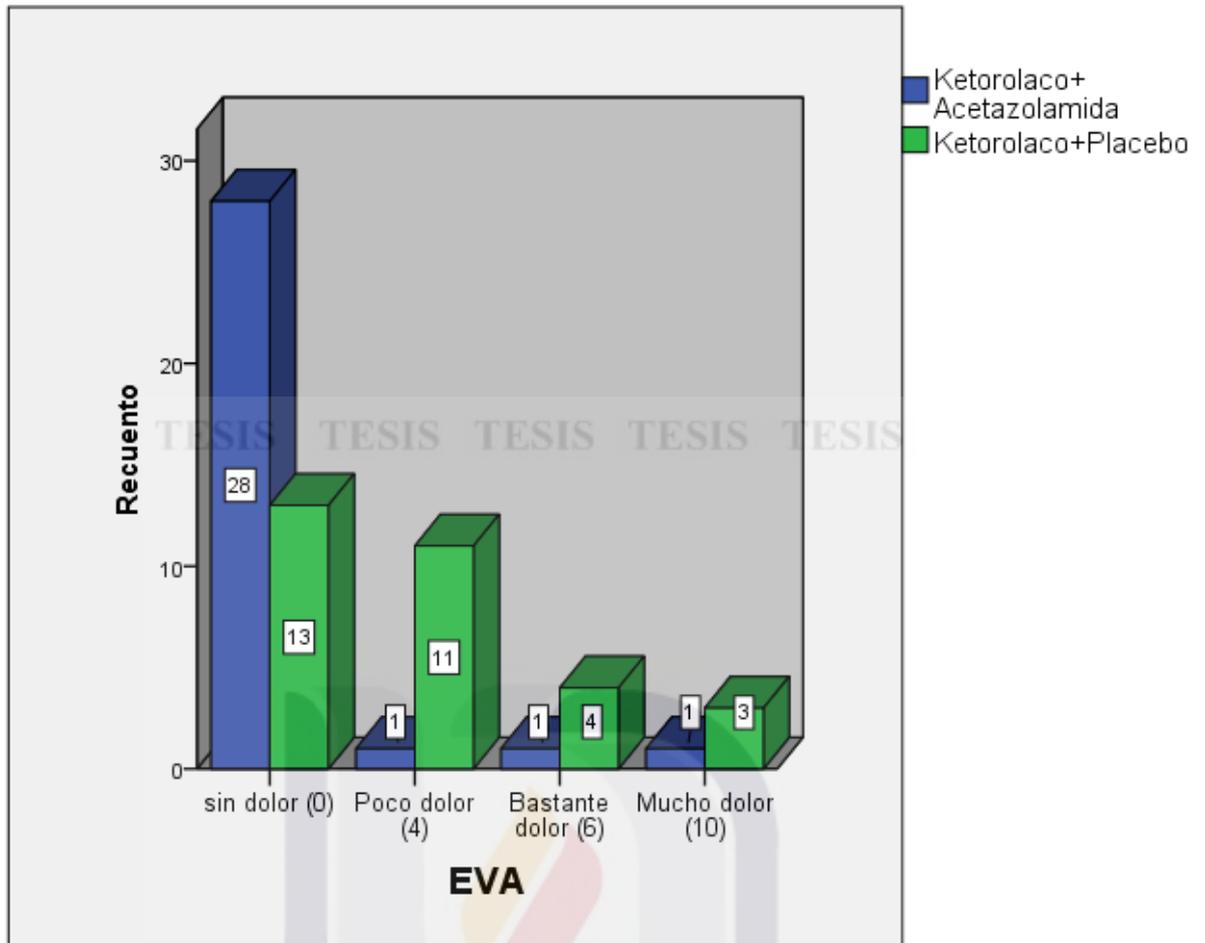
Gráfica 6. Tipo de procedimiento. Comparativo de los grupos.

Es evidente que aquellos individuos a quienes se administra acetazolamida asociado a la analgesia habitual con ketorolaco refieren no haber presentado omalgia. Presentándose solamente en 3 pacientes del grupo de estudio contra 18 pacientes del grupo control con una $p < 0.001$ siendo la diferencia significativa. La gráfica 7 muestra la comparación entre los grupos.



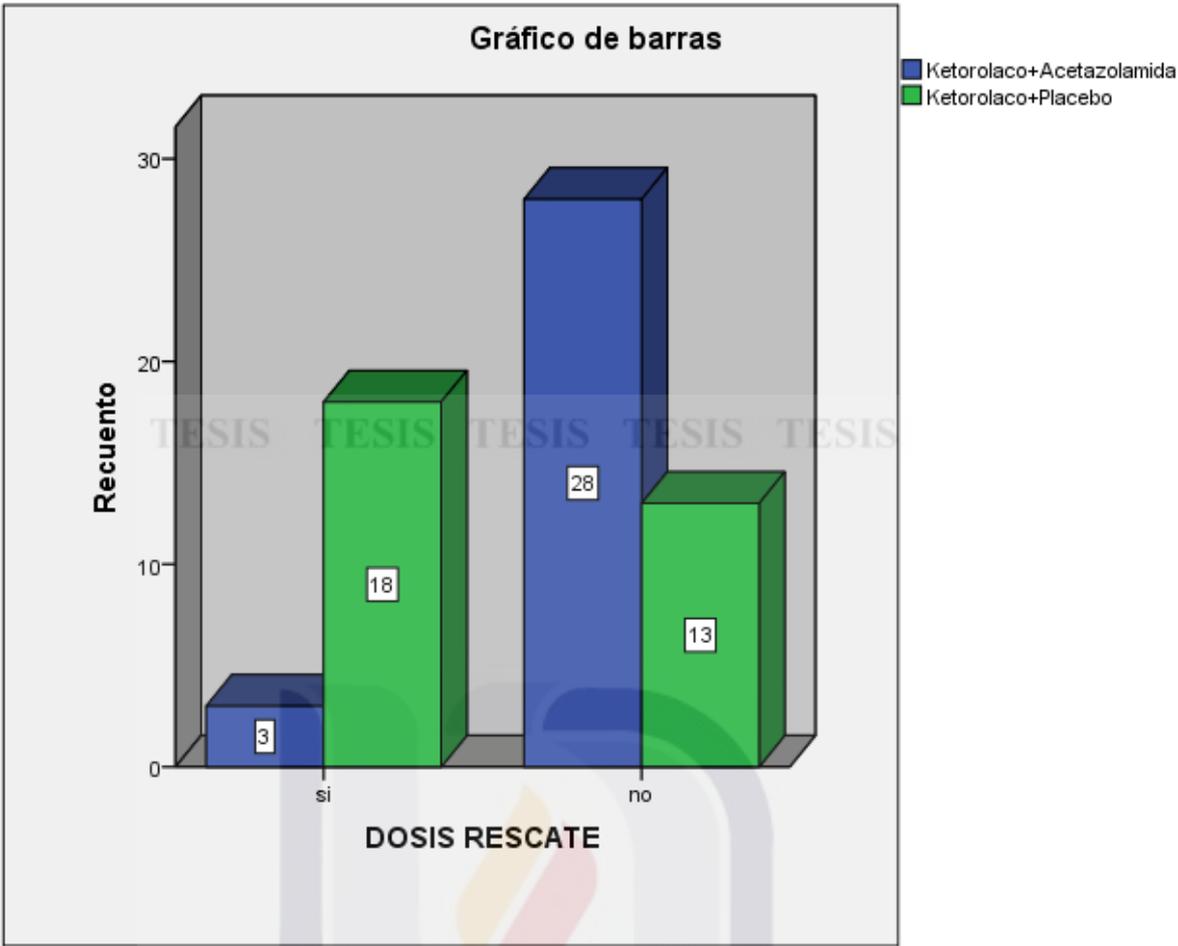
Gráfica 7. Presencia de omalgia en los grupos de estudio.

Al aplicar la escala visual análoga para evaluación de la omalgia pudo observarse que los pacientes que recibieron ketorolaco con un placebo, el 22.22% (n=4) refirieron “bastante dolor” (EVA 6) y 5.55% “mucho dolor” (EVA 10). Por otro lado, aquellos a los que se administró acetazolamida asociado con ketorolaco 1 paciente (3.22%) refirió “Poco dolor” (EVA 4) y 1 paciente (3.225%) “bastante dolor” (EVA 6). Gráfica 8.



Gráfica 8. Escala Visual análoga. Comparación de los grupos

Una vez que se determinó el número de pacientes con omalgia, aquellos pacientes a los cuales fue necesario aplicar una dosis analgésica de rescate siendo ésta administrada entre el posquirúrgico inmediato y hasta 60 min posteriores fueron registrados. En la gráfica 9 se encuentran plasmados de acuerdo al grupo de estudio.



Gráfica 9. Dosis de rescate. Comparación entre los grupos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

DISCUSION DE RESULTADOS

Siendo la colecistitis litiásica un problema de salud pública, un grupo representativo de pacientes portadores de esta enfermedad fue elegido para el desarrollo de este ensayo clínico. En el estado de Aguascalientes se tiene registro que afecta principalmente a pacientes mayores de 40 años con una relación hombre mujer de 1:2. Durante el año 2007 se brindaron un total de 218,490 consultas por colecistitis en todo el país ocupando el primer como causa de consulta en cirugía general. Los resultados de este ensayo, muestran que el grupo de edad con mayor afectación por la enfermedad es el de entre 26 y 45 años siendo más frecuente en mujeres con una relación de 6:1.

La cirugía de invasión mínima que se emplea como alternativa terapéutica es considerado el estándar de oro para su resolución. El consenso de Tokio¹⁷ para manejo de la colecistitis, recomienda una intervención temprana siendo el abordaje laparoscópico el sugerido por este grupo de expertos. Es por ello, que esta vía de abordaje ha sido implementada en nuestra institución como la de elección en pacientes que requieren manejo a causa de colecistitis litiásica.¹⁸

Durante este procedimiento, es instalado CO₂ dentro de la cavidad abdominal a fin de crear un espacio real y con ello un área de trabajo. Es ampliamente conocido que el manejo de PIA bajas durante el procedimiento así como el mantenimiento de flujos controlados de CO₂ asociado a incrementos lentos de la presión inicial reducen de manera significativa las complicaciones asociadas al neumoperitoneo.

Tomando en consideración estudios realizados por Ekstein y cols en los cuales aumentos de PIA por arriba de 15 mmhg aumentan los requerimientos analgésicos así como el desarrollo de complicaciones tanto pulmonares como cardiovasculares, tuvimos a bien manejar durante los procedimientos quirúrgicos a los que los sujetos de estudio fueron sometidos, una PIA determinada solo siendo modificada en consideración de la constitución física del paciente y de la adecuada visión para el operador. Las presiones intra abdominales se mantuvieron entre 12 y 14 mmHg nunca

superando este límite. Así mismo velocidad de flujo de CO₂ se mantuvo entre 6 y 12lts /min, logrando con ello tener grupos uniformes para su comparación.

Una vez que el dolor agudo posoperatorio es considerado según la Asociación Americana para el estudio del dolor como una experiencia somato-psíquica desagradable resultante de un daño tisular, el cirujano como principal causante de este daño, debería ser el más interesado en ofrecer una alternativa para su alivio.

El dolor pos operatorio debe evaluarse adecuadamente mediante el uso de escalas, de las cuales hay una gran variedad según los objetivos para los que se empleen. En un intento de superar todos los inconvenientes para que la valoración del dolor sea individualizada y lo más correctamente posible, se han ido creando y validando una serie de escalas de medida. No existe una escala perfecta, pero siempre es necesario aplicar una de ellas, contando ahora con varias alternativas tanto objetivas como subjetivas.

La escala visual análoga, considerada como una escala subjetiva, consiste en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones de "no dolor" y "máximo dolor imaginable" que corresponde a las puntuaciones 0 y 10 respectivamente, el paciente marca aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece. Hay una serie de modificaciones de la EVA disponibles para situaciones concretas como la que se empleo en este estudio de investigación pero que son útiles y siguen el mismo principio.

Siendo el dolor posquirúrgico agudo, principalmente la omalgia, uno de los principales motivos que retrasan el egreso hospitalario e incrementa tanto los costos en cuanto a la requisición de dosis analgésicas como en días de hospitalización, este estudio comparó los resultados en cuanto a la reducción de la omalgia al asociar un fármaco que moviliza el CO₂ empleado en la colecistectomía laparoscópica administrándose previo al inicio de la instalación de neumoperitoneo con CO₂ contra una grupo control.

Si bien, la patogenia del dolor al iniciar el neumoperitoneo se ha atribuido a la velocidad de instalación de CO₂ dentro de la cavidad abdominal que causa una distensión importante de los ligamentos triangulares y redondo así como el tiempo de exposición al gas, se ha evidenciado que el CO₂ residual en la cavidad abdominal tiene un papel importante en la génesis de la omalgia secundaria a los procedimientos

laparoscópicos en los que este gas se emplea para la creación del neumoperitoneo. Esto se debe a que el CO₂ se transforma, mediante la acción de la AC, en H₂CO₃ que irrita el peritoneo visceral y diafragmático produciendo dolor.

La acetazolamida, el fármaco que mejor representa al grupo de inhibidores de la anhidrasa carbónica, fue el medicamento que se eligió para realizar este estudio. Su fácil acceso en el mercado, el costo por dosis y sus escasos efectos secundarios lo convierte en un fármaco conveniente para llevar a cabo una comparación de su efecto en cuanto a la reducción del dolor posoperatorio en pacientes que se someten a procedimientos laparoscópicos.

El presente estudio demuestra la reducción de omalgia en pacientes que reciben acetazolamida previo a una colecistectomía laparoscópica.

Si bien, la literatura evidencia una frecuencia de presentación del fenómeno de entre un 35% y hasta 63% de los pacientes que se someten a cualquier procedimiento laparoscópico que emplee CO₂ como gas para la instalación de neumoperitoneo, este estudio muestra que incluso con la administración habitual de analgesia con Ketorolaco el 58.06% de los pacientes desarrollan omalgia. Una vez que se asoció acetazolamida a la terapia analgésica habitual la reducción del fenómeno fue considerable solo encontrándose presente en el 9.67% del grupo de estudio ($p < 0.001$).

A pesar de que Navarro y Rojas¹³ promueven ampliamente el uso de bupivacaína intracavitaria para la reducción del dolor en cuyo caso reportar una frecuencia de 3.7% de omalgia en el posquirúrgico inmediato, sus conclusiones siguen siendo controversiales ya que al igual que Woehlck y colaboradores¹⁶ sus grupos de estudio son heterogéneos sin definir flujos estándares de CO₂, unificación de las PIA trans operatorias empleadas así como la inclusión de varias enfermedades que fueron manejadas por medio de cirugía de invasión mínima.

Es fundamental la colaboración del equipo anestésico para lograr la eficacia esperada ya que se requiere que la administración del fármaco no se lleve más allá de los 30 minutos previos a la inducción anestésica y/o al inicio de la insuflación del neumoperitoneo.

Además, es recomendable el empleo de dosis de Ketorolaco transoperatoria a razón de 30 mgs seguidos de una dosis igual al concluir el evento quirúrgico independientemente de que el paciente refiera o no dolor como lo ha recomendado Santaaulavia¹¹ y cols. en su publicación sobre analgesia posoperatoria.

Este estudio muestra una opción analgésica a implementar en los pacientes que se someten a colecistectomía laparoscópica, con ello se pretende que la estancia hospitalaria se reduzca y que incrementen los casos que puedan manejarse como cirugías ambulatorias ofreciendo al paciente un adecuado control del dolor posoperatorio, así mismo conseguir una reducción en el costo debido a empleo de dosis analgésicas múltiples y días de estancia hospitalaria.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CONCLUSIONES

El uso de 250 mgs de acetazolamida 30 min previos a la inducción anestésica asociada a la administración rutinaria de Ketorolaco reduce de manera significativa el desarrollo de omalgia en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

La asociación de terapias de analgesia intra cavitaria y fármacos que faciliten la movilización de CO₂ de la cavidad abdominal deben ser evaluadas en conjunto a fin de brindar una analgesia eficaz en el posquirúrgico inmediato y con ello reducir la estancia hospitalaria.

El mantenimiento de PIA por debajo de 14 mmHg es necesario a fin de reducir las complicaciones hemodinámicas así como el dolor posoperatorio. Los flujos de CO₂ controlados y tiempos cortos de exposición al gas no participaron dentro de la patogenia del dolor posterior a los procedimientos laparoscópicos.

Es indispensable la prevención y manejo adecuado del dolor posoperatorio, esto con el fin de conseguir la reducción de la estancia hospitalaria cumpliendo así una de las principales metas de la cirugía de invasión mínima: la rápida incorporación del paciente a las actividades cotidianas.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

BIBLIOGRAFIA

1. J Long Term Eff Med Implants. 2005; 15(3):329-38. Actual status of laparoscopic cholecystectomy. RevGastroenterol Mex. 2004 Aug; 69 Suppl 1:28-35. TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
2. Hsieh CH, Early minilaparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. Am J Surg2003; 185:344-348.
3. Chung MD, Edward CS, Lai MS, Shoog-ta FM. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the ederly. World. J. Surgery: 1996; 20: 983-987.
4. KookpThirby, RC. Laparoscopic cholecyctectomy in acute cholecystitis.What is the optional timing for operation? ArchSurg 1996; 131Giger U, Michel JM, Vonlanthen R, Beckar K, Kocher T, Krähenbühl L. Laparoscopic Cholecystectomy in acute cholecystitis: Indication, technique, risk ad outcome. Arch Surg. 2005; 390: 373-380.
5. Chung-Mau L, Chi-Leung L, Lai ECS, Sheung-Tatf Wong. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Ann. Surg. 1996; 223: 37-42.
6. Bingener J, Richards ML, Schwesinger WH, et al. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients gold standard for golden years? ArchSurg 2003; 138:531-555.
7. Prakash K, Jacob G, Lekha V, Vanugopal A, Vanugopal B, Ramesh H. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Surg Endosc 2002; 16: 180-183.
8. Yüksel O, Salman B, Yilmaz U, Akyürek N, Tatliciglu E. Timing of laparoscopic colecystectomy for subacute calculous cholecystitis: aerly o interval a prospectyve study. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13:421-426.
9. Chirio F. Anestesia en cirugía Laparoscópica. Rev Arg Anest 1996; 54(6): 400-419

10. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner JIM, Weinbroum AA. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. *Annals of Surg* 2006; 243:41-6.
11. Santeulavia-Vergès MT, Catalià-Puigbò E, Genovè- Cortada M, Revuelta-Rizo M, Moral-García V. Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor posoperatorio en cirugía general y digestiva. *Cir Esp* 2009;86(2): 63-71
12. Boddy AP, Metha S, Rhodes M. The effect of intraperitoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis. *Anesth analg* 2006; 103:682-8.
13. Navarro H, Rojas J J, Martínez D. Efecto de irrigación con bupivacaína intra operatoria peritoneal en el dolor inmediato a las 24 hrs y omalgia post laparoscópica. *Colomb Med* 2004; 35: 145-149
14. Ives HIE, Diuretic Agents. In: Katzung BG eds. *Basic and clinical pharmacology* 9thed Lange New York 2004; 241-258.
15. Espinosa-Monroy L, Sierra vargas MP. Anhidrasa carbónica, nuevas perspectivas. *Neumol Cir Torax* 2010; 69(4):200-209.
16. Woehlck JH, Otterson M Yun H, Connolly LA, Eastwood D, Colpaert K. Acetazolamide reduces referred postoperative pain after laparoscopic surgery with carbon dioxide insufflation. *Anesthesiology* 2003; 99:924-928.
17. Yuichi Yamashita, Tadahiro Takada, Yoshfumi Kawarada, Yuji Nimura, Masahiko Hirota, Fumihiko Miura, Toshihiko Mayumi. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 91-97.
18. Johanson M, Tbune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 642-645.

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

No. Secuencial: _____ Grupo de estudio: A () B ()

Edad: _____ Genero: (M) (F)

Cirugía: COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

URGENCIA: _____ ELECTIVA: _____

TIEMPO QUIRURGICO: _____

FLUJO DE CO2: _____

PRESION DE LA CAVIDAD ABDOMINAL: _____ mmHg

PRESENTO OMALGIA: _____

ESCALA DEL DOLOR:

Escala de dolor			
0	4	6	10
Nada	Poco	Bastante	Mucho

SE EMPLEO DOSIS DE RESCATE: _____