



**BUAP**

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA “DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO”**

**“USO DE DEXMETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE OPIOIDES”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA HAYDEÉ GUERRA SALAS**

**RESIDENTE DE ANESTESIOLOGÍA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. IDALIA HERNÁNDEZ CORONEL**

**ANESTESIOLOGA**

**DR. GERARDO JIMÉNEZ BUSTOS**

**ANESTESIOLOGO**



**DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÀNCHEZ**

**COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN**

**HEROICA PUEBLA DE Z. FEBRERO 2021**



Secretaría  
de Salud  
Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VAZQUEZ N"

FECHA: FEBRERO 2021.

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA  
DR. EDUARDO VAZQUEZ N.  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.  
FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS.

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la misma.

Por medio de la presente me dirijo al comité de investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez N.", para informar que autorizo la impresión de tesis del protocolo denominado:  
**"USO DE DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE OPIOIDES"**

Con número de registro: N°4/ENS/INV/REV 2019  
Del Médico Residente: ANA HAYDEÉ GUERRA SALAS

Para obtención del título de la especialidad de: ANESTESIOLOGÍA  
Fecha: FEBRERO 2021.

Director de tesis:

DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ

Nombre

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GRAL. EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO  
CED. PROF. 1480597 - CED. ESP. 2721127  
CED. ESP. 3833520

Firma

Co-Director

DR. GERARDO JIMÉNEZ BUSTOS

Nombre

Dr. Gerardo Jiménez Bustos  
JEFE DEL SERVICIO DE  
ANESTESIOLOGÍA Y QUIROANOS  
CED. ESP. 6323219  
HOSPITAL DEL SUR  
DR. EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO

Co-Director

DRA. IDALIA HERNÁNDEZ CORONEL

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de tesis.

Dra. Sandra Maldonado Castañeda.



Fecha: febrero 2021.

Jefa de Enseñanza.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis pacientes, por permitirme realizar esta investigación basada en sus casos, todas ellas merecen una muy especial mención, ya que algunas fueron sobrepasadas por la enfermedad y no se encuentran más con nosotros.

A todos mis asesores, por guiarme no solo durante la realización de este proyecto si no, también por dirigirme y apoyarme de manera adecuada en este largo trayecto llamado residencia.

A Karlita y Sofi por pasar a convertirse de grandes amigas a asesoras de tesis, de tiempo completo y siempre con la mejor disposición, sin su ayuda, este trabajo no sería lo que es.

A mis padres, porque al final del camino, todos mis logros son más de ellos que míos.

## TABLA DE CONTENIDO

TÍTULO.....	1
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN .....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS .....	5
LISTA DE TABLAS.....	6
LISTA DE GRAFICOS.....	7
RESUMEN.....	8
SUMMARY .....	9
I. ANTECEDENTES.....	10
A. ANTECEDENTES GENERALES.....	10
B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	21
II. JUSTIFICACIÓN.....	36
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	37
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	37
V. HIPÓTESIS .....	37
VI. OBJETIVOS .....	38
VII. MATERIAL Y MÉTODOS .....	39
A. DISEÑO DEL PROYECTO .....	39
B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	39
C. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO .....	39
D. ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	41
E. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN .....	42
F. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	43
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	43
VIII. RESULTADOS.....	44
IX. DISCUSIÓN.....	50
X. CONCLUSIONES .....	53
A. LIMITANTES DEL ESTUDIO .....	53
B. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES .....	54
C. APLICACIONES.....	54
XI. REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS .....	55
A. INSTRUCTIVOS.....	57
B. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	57
C. IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO .....	59

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- %=Porcentaje
- ACS= *American Cancer Society*
- AGB= Anestesia general balanceada
- ASA: *American Society of Anesthesiologist*
- BMI= *Body Mass Index*
- DMII= Diabetes Mellitus tipo 2
- HAS= Hipertensión arterial sistémica
- HGP= Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”
- Hr: Hora
- IMC: Índice de masa corporal
- Lpm= Latidos por minuto
- Mcg= Microgramos
- Min= Minutos
- n=muestra
- N=Población.
- TAM= Tensión arterial media
- TIVA= Total intravenous anesthesia
- UCPA= Unidad de cuidados postanestésicos
- WDR= *Wide dynamic range*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en Estados Unidos.....	11
Figura 2. Incidencia de cáncer de mama en México.....	12
Figura 3. Mapa conceptual de datos relevantes de la cirugía de mama del Hospital General “Dr. Eduardo Vázquez N.”.....	13
Figura 4. Inervación de la glándula mamaria. ....	15
Figura 5. Vías del dolor.....	17
Figura 6. Clasificación de los opioides según su proceso de síntesis.....	22
Figura 7. Clasificación de los opioides según estructura química. ....	23
Figura 8. Eventos intracelulares de la activación del receptor opioide. ....	24
Figura 9. Cambios en la clasificación de receptores opioides en el tiempo.....	24
Figura 10. Estructura química de la dexmedetomidina. ....	30
Figura 11. Fórmula de cálculo de muestras finitas .....	41

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos relevantes sobre dexmedetomidina para su uso en perfusión.....	32
Tabla 2. Definición y características del diseño del estudio.....	39
Tabla 3. Definición de parámetros para cálculo de muestras finitas.....	41
Tabla 4. Definición de variables y unidades de medición. ....	42
Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de datos generales de las pacientes.....	44
Tabla 6. Promedios de presión arterial media y frecuencia cardiaca. ....	48

## LISTA DE GRAFICOS

Gráfica 1. Porcentaje de comorbilidades. ....	45
Gráfica 2. Medidas de tendencia central y dispersión de la tasa final de fentanil. ....	46
Gráfica 3. Porcentaje de casos con tasa final de fentanil mayor al promedio. ....	47
Gráfica 4. Porcentaje de promedio de bolos administrados de fentanil. ....	48

**RESUMEN**  
**“USO DE DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE OPIOIDES”**

Ana Haydeé Guerra Salas<sup>1</sup>, Idalia Hernández Coronel<sup>2</sup>, Gerardo Jiménez Bustos<sup>3</sup>, Jorge Manuel Ramírez Sánchez<sup>4</sup>.

Médico residente de anestesiología<sup>1</sup> Médica anestesióloga<sup>2</sup>, Médico anestesiólogo<sup>3</sup> Coordinador de investigación del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”<sup>4</sup>

El alto consumo de opioides en pacientes con cáncer de mama provoca diversas desventajas, complicaciones y efectos adversos, especialmente en aquellas sometidas a mastectomía. Por lo tanto, es necesario implementar nuevas técnicas para evitarlo. Dentro de estos métodos, se han estudiado las llamadas, técnicas de ahorro de opioides, entre las que destaca el uso de analgésicos adyuvantes en infusión, durante las cirugías, como dexmedetomidina, que proporciona beneficios reflejados, tanto durante la cirugía, como posterior a ella.

**Objetivo**

Identificar las diferencias en el consumo de opioide al utilizar una infusión de Dexmedetomidina, como adyuvante analgésico, durante el transanestésico de pacientes sometidas a mastectomía y anestesia general, en comparación con casos en los que no se utiliza dicha infusión, en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, de marzo de 2019 a marzo de 2020.

Se realizó un estudio comparativo, a partir de los formatos de registro anestésico de pacientes adultas, sometidos a mastectomía bajo anestesia general balanceada, comparando un grupo al que se le aplicó infusión de dexmedetomidina con un grupo al que no, y valorando las variables de edad, comorbilidades, IMC, tiempo anestésico, dosis total y tasa final de fentanil, presión arterial media, frecuencia cardiaca y efectos adversos. Se obtuvo como resultado el análisis de 40 pacientes, 20 de cada grupo. Para ambos grupos, el rango de edad fue: 30-65 años, peso promedio: 62.7 a 64.8 kg. IMC mayores a 29.9: 15% (grupo 1) y 25% (grupo 2). Comorbilidades en cada grupo: 8, entre: obesidad, DMII, hipertensión e hipotiroidismo. 77.5% del total de pacientes tuvo quimioterapia (85% grupo 1) y (70% grupo 2). Tiempo anestésico promedio (min): 153±40 (grupo 1) y 150±33 (grupo 2). Fentanil total (mcg): 401±100 (grupo 1) y 380±81 (grupo 2). Tasa final de fentanil: 0.044±0.012 ng/kg/min (grupo 1) 0.041±0.015 (grupo 2) (p=0.458). Bolos máximos de fentanil: 6 (grupo 1) y 4 (grupo 2). Para el grupo 2. Promedio de tensión arterial media con cifras máximas mayores y mínimas menores, y promedio de frecuencia cardiaca con cifras mínimas y finales menores. en comparación con el grupo 1. Efectos secundarios: 20% (grupo 1) y 30% (grupo 2).

Palabras clave: ahorro, opioide, dexmedetomidina.



**SUMMARY**  
**“DEXMEDETOMIDINE FOR OPIOID SPARING EFFECT IN PATIENTS UNDERGOING**  
**MASTECTOMY”**

Ana Haydeé Guerra Salas<sup>1</sup>, Idalia Hernández Coronel<sup>2</sup>, Gerardo Jiménez Bustos<sup>3</sup>, Jorge Manuel Ramírez Sánchez<sup>4</sup>.

Resident in anaesthesiology<sup>1</sup> Consultant in anaesthesiology, Consultant in anaesthesiology <sup>3</sup> Research coordinator leader of the General Hospital of Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” <sup>4</sup>

High opioid use in breast cancer patients causes a variety of disadvantages, complications and side effects, especially those undergoing mastectomy. Therefore, it is necessary to implement new techniques to avoid it. Within these methods, opioid-sparing techniques, have been studied, including the use of infusion analgesic adjuvants during surgeries, such as dexmedetomidine, providing benefits that can be reflected both, during and after surgery.

**Objective**

Identify differences in opioid use, an infusion of Dexmedetomidine as an analgesic adjuvant, during the transanesthetic period of patients undergoing mastectomy and general anesthesia, compared to cases where such infusion was not used, at the General Hospital of Puebla "Dr. Eduardo Vazquez Navarro", from march 2019 to march 2020.

Comparative research was carried out, from the anesthetic registration formats of adult patients, undergoing mastectomy under balanced general anesthesia, comparing a group that was given dexmedetomidine infusion with a group without it, and rated age variables, comorbidities, BMI, anesthetic time, plasma concentration and final total dose of fentanyl, mean blood pressure, heart rate and adverse effects. The result was the analysis of 40 patients, 20 from each group. For both groups, the age range: 30-65 years old and average weight was 62.7-64.8 kg. BMI greater than 29.9: 15% (group 1) and 25% (group 2). Comorbidities in each group: 8 among obesity, DM II, hypertension and hypothyroidism. 77.5% of all patients had chemotherapy, (85% group 1), (70% group). Average anesthetic time (min): 153±40 (group 1) and 150±33 (group 2). Total Fentanyl (mcg): 401±100 (group 1) and 380±81 (group 2). Final fentanyl rate: 0.044±0.012 mcg /kg /min (group 1) 0.041±0.015 (group 2) (p = 0.458). Maximum boluses of fentanyl: 6 (group 1) and 4 (group 2). For group 2, an average mean arterial pressure was obtained with higher maximum and lower minimum figures, and an average heart rate with lower minimum and final figures compared to group 1. Side effects: 20% (group 1) and 30 % (group 2).

Key words: opioid, sparing, dexmedetomidine.

## I. ANTECEDENTES

### A. ANTECEDENTES GENERALES

#### **Cáncer de mama en el mundo**

El cáncer de mama se considera una enfermedad de gran impacto, destaca por su alta incidencia y mortalidad. De acuerdo con *American Cancer Society* (ACS), a nivel mundial, el cáncer de mama es el más común entre las mujeres y representa 16% de todos los tumores malignos diagnosticados; Para el año 2019, esta organización reconoce 271,270 nuevos casos solo en Estados Unidos, de los cuales, 268,600 fueron mujeres. Se aproxima que para el mismo año, 41,760 mujeres murieron debido a esta enfermedad (Figura 1).(1)

Las estadísticas más recientes del programa *Globocan* coinciden con los datos anteriores, mostrando al cáncer de mama como uno de los 4 tipos de cáncer con mayor incidencia, junto con cáncer de pulmón, colorrectal y próstata. Este programa muestra que en el año 2018 hubo 2 088 849 casos nuevos para ambos sexos y todas las edades, representando 11.6% de todos los cánceres. Además, reporta una mortalidad, sin diferencia de edad o sexo, de 6.6%, colocando al cáncer de mama como la 5° causa de muerte después del cáncer de pulmón, colorrectal, estomago e hígado.(2)

Finalmente, se reconoce que 69% del total de muertes por esta enfermedad se presentan en países en desarrollo como México, donde la mayoría de los casos se diagnostican en fases avanzadas, dificultando su tratamiento exitoso. (2)

Este grupo de pacientes suele tener, además, una alta incidencia de comorbilidades, de entre las que destacan obesidad, DMII, hipertensión arterial, cardiopatías y enfermedades renales, las 3 primeras se han relacionado con mayor propensión al desarrollo de diversos tipos de cáncer y las 2 últimas, en muchas ocasiones son generadas por las quimioterapias y radioterapias que reciben los pacientes oncológicos. Estos factores complican aún más el obtener éxito terapéutico.(3)

Figura 1. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en Estados Unidos.

Age	DCIS cases		Invasive cases		Deaths	
	Number	%	Number	%	Number	%
<40	1,180	2%	11,870	4%	1,070	3%
40-49	8,130	17%	37,150	14%	3,250	8%
50-59	12,730	26%	61,560	23%	7,460	18%
60-69	14,460	30%	74,820	28%	9,920	24%
70-79	8,770	18%	52,810	20%	8,910	21%
80+	2,830	6%	30,390	11%	11,150	27%
<b>All ages</b>	<b>48,100</b>		<b>268,600</b>		<b>41,760</b>	

Estimates are rounded to the nearest 10. Percentages may not sum to 100 due to rounding.

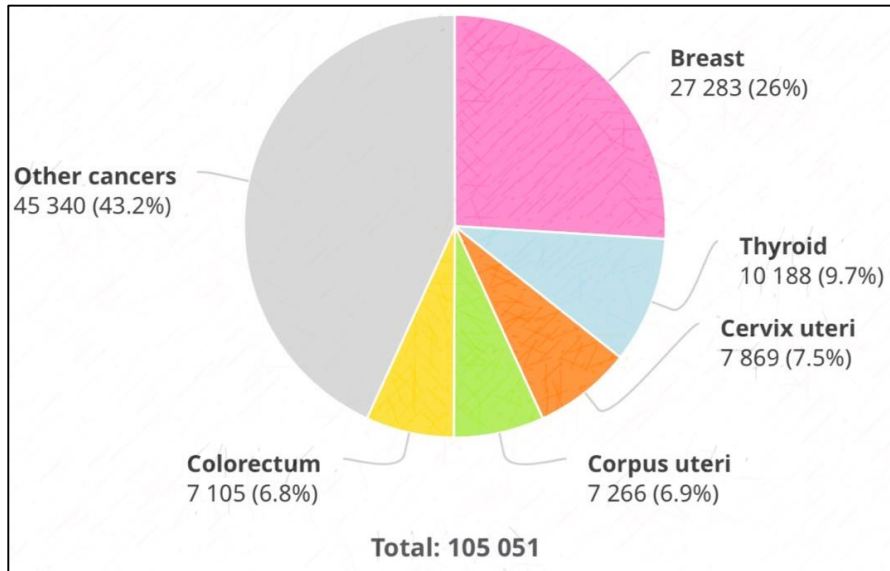
Fuente: Imagen tomada de sitio web de *American Cancer Society*, 2019. (1)

### Cáncer de mama en México

En México, la incidencia y mortalidad de cáncer de mama ha incrementado, sobre todo en los últimos años. En 2016 se ubica la tasa de mortalidad más alta en mucho tiempo, con 16 defunciones por cada 100 000 mujeres de 20 años y más, que padecen la enfermedad y en 2018 la incidencia de este tipo de cáncer fue la más alta con 27 283 casos, correspondiendo a 26% de todos los cánceres en mujeres.(4)

La mortalidad para todas las edades en ese año fue de 6 884, representando el 8.2%, sin embargo, en una medición en mujeres únicamente de alrededor de 40 años la mortalidad se elevó a 9.9% lo que claramente relaciona los peores pronósticos con las edades más avanzadas (*Figura 2*). (4)

Figura 2. Incidencia de cáncer de mama en México.



Fuente: Imagen tomada de sitio web de programa Globocan 2018 (4)

### Cáncer de mama en Puebla

En la ciudad de Puebla la incidencia de cáncer de mama también ha incrementado notablemente en los últimos años, como lo indican los datos proporcionados por el programa *Cubos Dinámicos de Secretaría de Salud*, en el que para el año 2018 hubo 91 consultas de primera vez de cáncer mamario, mientras que, para el siguiente año de 2019, esta cifra aumentó casi 5 veces con 448 consultas. (5)

En cuanto a consultas subsecuentes de cáncer de mama las cifras fueron de 5867 y 7947 para 2018 y 2019 respectivamente (5). Cabe mencionar que estos datos también pueden estar relacionados al aumento en la detección temprana, las campañas de salud y la mayor accesibilidad a servicios de salud en algunos lugares.

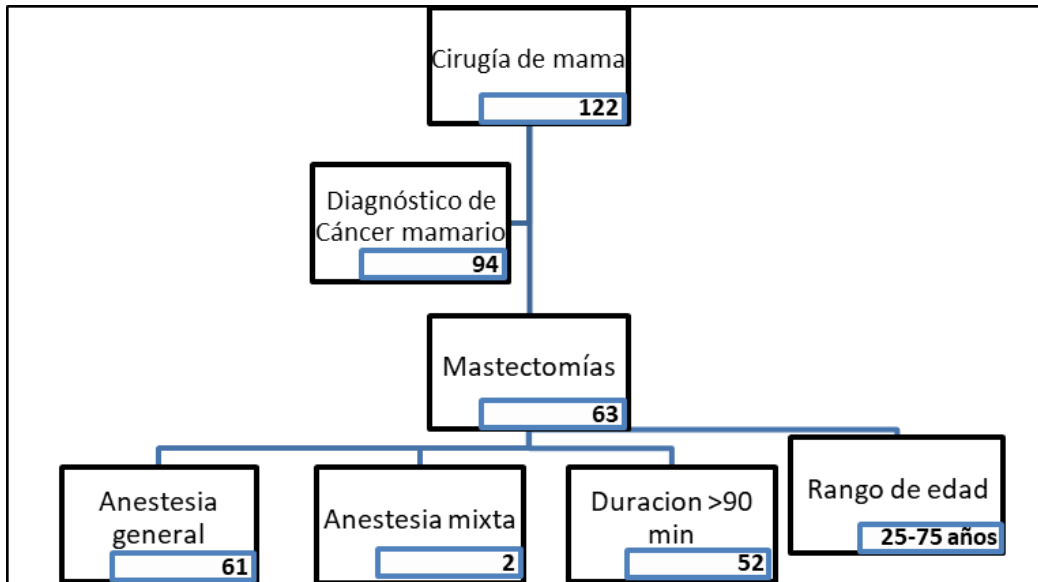
En el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” (HGP), durante los años 2016 a 2018, se reportaron 122 cirugías de mama, de las cuales, 77% presentaban diagnóstico de cáncer de mama. De estas 122 cirugías de mama, 51.6% fueron mastectomías, en las que se engloban diferentes técnicas como: mastectomía radical, radical modificada, simple y total. (6)

De las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama a las que se les realizó cualquier tipo de mastectomía, se reportaron rangos de edad de 25 hasta 75 años de edad, dentro de los que solamente una fue menor de 30 años y 6 fueron mayores de 65 años.(6)

En cuanto a la técnica anestésica, 61 fueron realizadas con anestesia general balanceada y solamente 2 con anestesia mixta (no se especificó el tipo de anestesia regional aplicada). (6)

En relación al tiempo de duración de las cirugías, las más prolongadas fueron las mastectomías y cuadrantectomías; se identificaron 52 (82.5%) mastectomías que duraron más de 1 hora y media; aunque en promedio, la mayoría duró alrededor de 2 horas y tuvieron una estimación de tiempo mínimo de 1 hora y máximo de 5 horas. Las demás cirugías de mama tuvieron en su mayoría duraciones menores a una hora y media (Figura 3).(6)

Figura 3. Mapa conceptual de datos relevantes de la cirugía de mama del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”.



Fuente: Servicio de Estadística del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”.

### Mastectomía

Al detectarse cáncer de mama, uno de los principales tratamientos a realizar es la intervención quirúrgica; existen diversos tipos de cirugía oncológica de mama, sin embargo, la elección del tipo de procedimiento quirúrgico depende de muchos factores como el diagnóstico, el lugar, tamaño y tipo de lesión, entre otros. Dentro de estos procedimientos, se encuentran la tumorectomía, segmentectomía, cuadrantectomía y la mastectomía que es uno de las intervenciones más utilizadas en la actualidad, sobre todo en enfermedades avanzadas.

La mastectomía es la extirpación completa de la glándula mamaria y la expansión de su uso se debió mayormente gracias a Halsted y Meyer que en 1890 introdujeron este procedimiento con bases científicas y reglamentadas.(7)

Se han descrito diversos tipos de mastectomía, de entre los que destacan la mastectomía radical o clásica. Halsted y Meyer realizaron una mastectomía radical por primera vez en 1889, como una forma

agresiva de controlar quirúrgicamente el cáncer mamario. Durante su técnica, cerraban la herida bajo gran tensión o bien aproximaba los bordes, dejando que el defecto curase por segunda intención.(8)

Este método tenía una gran morbilidad, especialmente dolor, edema de la extremidad superior y limitación de la movilidad articular del hombro. Para aminorar estos problemas, modificó su propia técnica aplicando un injerto cutáneo en el defecto, evitando así el cierre a tensión.(8)

Por lo anterior, la mastectomía radical modificada es, en la actualidad, la técnica más utilizada y las indicaciones para su elección son tumores de más de 3 cm de diámetro, tumores multifocales y multicéntricos, hiperplasia atípica, pariente de primer grado con cáncer de mama, mujer menor de 40 años y carcinoma invasor.(7)

Existen dos tipos de mastectomía radical modificada: De Merota-Patey y de Madden-Auchincloss. En la primera se extirpa la glándula mamaria, con la piel correspondiente, el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor y se realiza vaciamiento axilar completo y en la segunda no se extirpan pectorales. (7)

Detallando más el procedimiento de mastectomía, inicialmente, se realiza una incisión horizontal, seguida de la extirpación o no de pectorales (dependiendo de la técnica elegida), se secciona el tendón del pectoral, el nervio pectoral lateral es tomado con el nervio pectoral medio y junto con los vasos del tronco acromiotorácico; en esta etapa, se debe procurar no lesionar las venas axilares. (9)

Posteriormente, se disecciona el contenido axilar desde el nivel del músculo dorsal largo, subescapular y serrato anterior, para exponer la vena axilar. Se cortan el nervio intercostobraquial, vasos laterales y se conservan el nervio dorsal largo y el serrato anterior. Finalmente, se disecan los ganglios axilares, lo que se realiza abriendo la fascia braquiopectoral y tejido subcutáneo en la axila. (9)

Como lo demuestra la técnica anterior, la lesión de diversos nervios es inevitable y tratar de minimizarla representa un gran reto para el cirujano debido al vasto aporte nervioso de la región de la glándula mamaria.

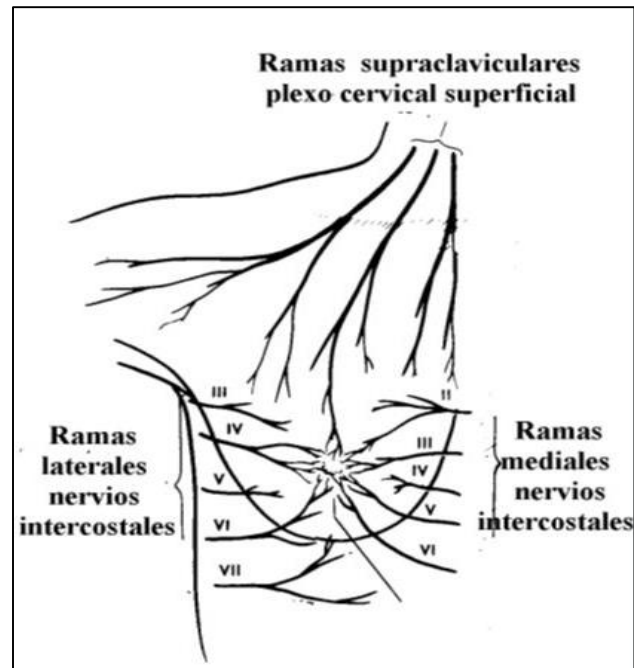
### **Inervación de la glándula mamaria**

La inervación de la mama pertenece a nervios simpáticos que acompañan a las arterias en su recorrido y que proceden de ramas perforantes del segundo al sexto nervio intercostal. Al salir de la medula espinal, estos nervios pasan a través del espacio paravertebral, proporcionando tanto fibras sensitivas como simpáticas.(10)

Esta región, también presenta aporte de la rama supraclavicular del plexo cervical y de las ramas torácicas del plexo braquial. A su vez, la inervación del pezón se deriva de las fibras anteriores de la rama cutánea lateral del 4º nervio torácico. (10)

Finalmente, el nervio intercostobraquial, rama lateral del segundo intercostal, es un nervio largo que discurre por el hueco axilar, y corre alto riesgo de ser lesionado en la disección quirúrgica de la axila. Todos estos ramos inervan la piel, el músculo areolar, músculo mamilar, lóbulos glandulares y vasos sanguíneos ( Figura 4).(10)

Figura 4. Inervación de la glándula mamaria.



Fuente: Imagen tomada de SlidePlayer por Kalahan P. (11)

Como se podrá ver, la mama recibe un vasto aporte nervioso, lo que le convierte en una región altamente susceptible a dolor agudo, crónico e hipersensibilidad importantes, posterior a eventos traumáticos.

### **Dolor**

El dolor surge al crearse una sensación consciente aunada a una experiencia emocional no placentera y es, usualmente, una manifestación de un proceso patológico. Existe también el término nocicepción, que es la respuesta neural a una lesión; todo estímulo nociceptivo genera dolor, pero no todo el dolor es generado por un estímulo nociceptivo. (12)

Por lo anterior, se ha dividido al dolor en agudo, primariamente debido a nocicepción, y crónico, en el que factores fisiológicos y de comportamiento, juegan un rol más importante. A su vez, las sensaciones pueden clasificarse como epicríticas y protopáticas. Las primeras como presión, propiocepción y temperatura y dentro de las segundas, se encuentra el dolor. Además, el dolor también puede clasificarse

de acuerdo a su fisiopatología en nociceptivo y neuropático, o de acuerdo a su etiología como el dolor oncológico, entre otros. (12)

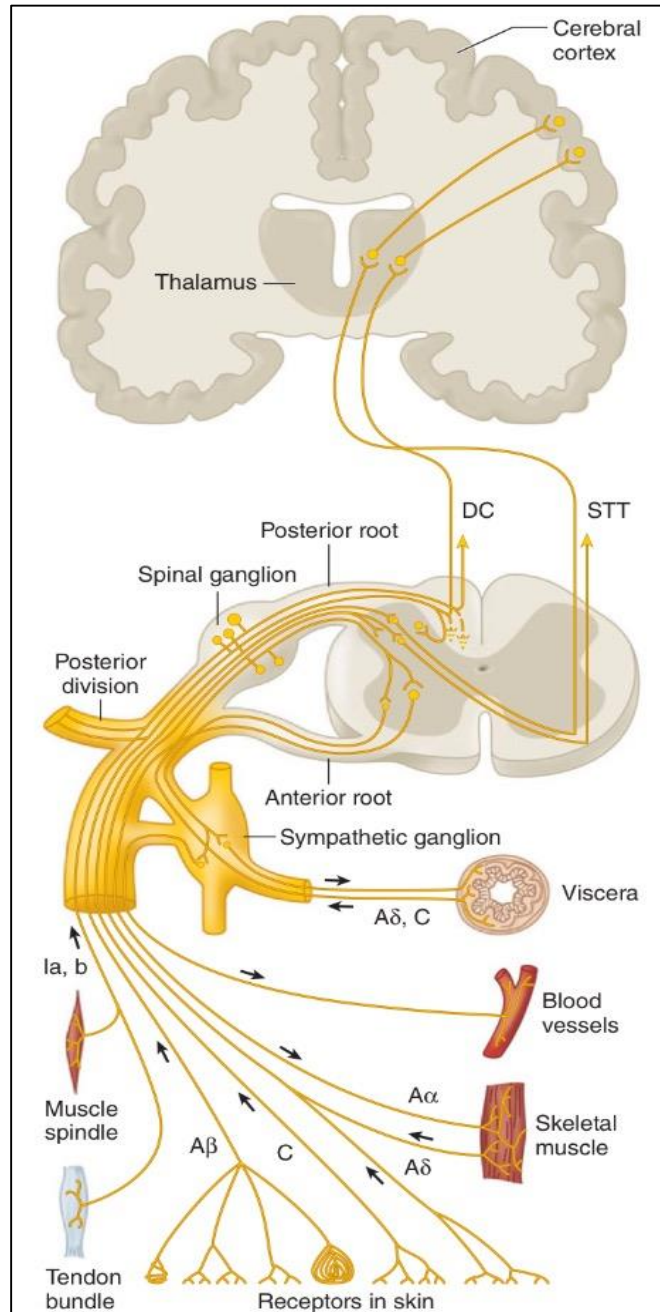
### **Anatomía y fisiología de la nocicepción**

El dolor es conducido de la periferia a la corteza cerebral a través de 3 vías neurales, las neuronas aferentes de primer, segundo y tercer orden.

El cuerpo de las neuronas de primer orden se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal, cada una de estas tiene un axón que se bifurca, una terminación es enviada a los tejidos periféricos y la otra ingresa al asta dorsal de la medula espinal en donde hace sinapsis con la neurona de segundo orden, cuyo axón cruza la línea media y asciende en el llamado tracto espinotalámico lateral, que es el principal tracto responsable de la conducción del dolor hasta alcanzar el tálamo, en un núcleo, la neurona de segundo orden hace sinapsis con la de tercer orden, la cual envía proyecciones a través de la cápsula interna y la corona radiada, hasta el giro poscentral de la corteza cerebral (Figura 5). (1)



Figura 5. Vías del dolor.



Fuente: Libro de texto John F. Butterworth "Clinical Anesthesiology" 5° edición 2013. (12)

### Dolor oncológico

La descripción anterior corresponde al mecanismo básico de la conducción de cualquier tipo de dolor, sin embargo, el dolor oncológico tiene una etiología mucho más compleja debido a que pueden estar relacionados muchos factores como la lesión cancerosa, metástasis, compresión neural, infección,

quimioterapia y radioterapia; por lo que puede estar compuesto por varios tipos de dolor como nociceptivo y neuropático, a esto, se le puede añadir dolor agudo, crónico e hiperalgesia por motivos no relacionados directamente al cáncer como, por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos. (13)

### **Dolor nociceptivo**

Este tipo de dolor es causado por activación de nociceptores periféricos, estos son receptores especializados que transducen un estímulo potencialmente nocivo. Este tipo de dolor sirve para detectar, localizar y limitar daño de tejidos y es el más frecuentemente relacionado al dolor agudo.(12)

### **Dolor neuropático**

Resulta tanto de lesión como de anomalías adquiridas en estructuras neurales periféricas o centrales. Es usualmente de carácter paroxístico, lancinante, y quemante. Es causado por lesiones parciales o completas de nervios periféricos, ganglios, raíces dorsales, o estructuras centrales. (12)

Puede originarse tanto por mecanismos periféricos como centrales. Los mecanismos periféricos incluyen descargas espontáneas, sensibilización de los receptores a estímulos mecánicos, térmicos, químicos y sobrerregulación de receptores adrenérgicos, además puede haber inflamación neural; los mecanismos centrales incluyen pérdida de inhibición segmental y de neuronas WDR (*Wide Dynamic Range*), sensibilización a corto plazo a estímulos nocivos repetitivos, descargas espontáneas y reorganización de conexiones neurales. (14)

### **Dolor agudo**

El dolor agudo se debe a un estímulo causado por una lesión, enfermedad de músculos y vísceras. Es usualmente nociceptivo y conlleva 4 procesos: Transducción, transmisión, modulación y percepción.(12)

Este tipo de dolor se asocia con una respuesta neuroendocrina proporcional a la intensidad del dolor. Sus causas más comunes son dolor postraumático, postquirúrgico, obstétrico y enfermedades agudas. Es auto limitado o resuelve con tratamiento en días o semanas. (15)

Existen dos tipos de dolor agudo, el somático y visceral. El primero, es superficial y corresponde a piel, tejido subcutáneo y membranas mucosas, y profundo para músculos, tendones, articulaciones y huesos; y el visceral corresponde a órganos internos y sus coberturas, además este tipo de dolor es frecuentemente relacionado con actividad simpática y parasimpática anormal, como náusea, vómito, diaforesis y cambios hemodinámicos.(15)

Cuando el dolor agudo no resuelve debido a tratamiento inadecuado o sanación anormal de fibras nerviosas y tejidos, surge el dolor crónico.(15)

### **Dolor crónico**

Se define como el que persiste por más tiempo del curso usual de una enfermedad o más allá de un tiempo razonable de curación de una herida, que es típicamente de 1-6 meses. Este dolor puede ser tipo nociceptivo, neuropático o una combinación de ambos. Se diferencia del dolor agudo porque suele ser causado por una combinación de mecanismos periféricos, centrales y psicológicos. (15)

Las formas más comunes de dolor crónico son: enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades viscerales crónicas, lesiones de nervios periféricos, de raíces nerviosas o del sistema nervioso central y dolor oncológico, que es de características mixtas.(15)

El sistema simpático juega un rol importante en pacientes con dolor crónico, este sistema se encuentra hiperactivo, resultando en vasoconstricción, edema e hiperalgesia. (15)

### **Hiperálgesia**

Los nociceptores y sus neuronas presentan sensibilización después de estimulación repetida, lo cual es manifestado como una respuesta aumentada a estímulos nocivos e incluso a estímulos no nocivos. (12)

Existen dos tipos de hiperálgesia, primaria y secundaria. La hiperálgesia primaria presenta disminución del umbral de activación, aumento de la frecuencia de respuesta a estímulos de la misma intensidad, disminución en latencia de respuesta y activación espontánea aun después de haber cesado el estímulo. Es mediada por liberación de sustancias por el tejido dañado, como histamina, serotonina, bradicinina y prostaglandinas, cuyos derivados activan libremente las terminaciones nerviosas y aumentan el edema. (12)

La hiperálgesia secundaria también llamada inflamación neurogénica, es mediada principalmente por sustancia P, la cual aumenta la liberación de histamina aumentando vasodilatación, edema y formación de leucotrienos.(12)

### **Anestesia en relación al dolor oncológico**

En años recientes, ha incrementado el reconocimiento del dolor crónico como un problema de gran significancia en pacientes oncológicas posoperadas de mastectomía; este dolor se localiza en la región anterior del tórax, del lado afectado, con irradiación a la axila y el miembro torácico ipsilateral. Tiene una incidencia a un año después de la cirugía del 25-30% y, como ya se mencionó, es de características tanto nociceptivas como neuropáticas. (8)

Los factores de riesgo para el desarrollo de dolor crónico post mastectomía son: cirugías largas, complicadas, con mal manejo del dolor, quimioterapia o radioterapia postquirúrgicas y dolor posoperatorio inmediato intenso. Por lo anterior, una de las estrategias más importantes para reducir el dolor crónico posoperatorio es el adecuado manejo del dolor durante la cirugía y del dolor agudo postoperatorio. (16)

Debido al conjunto de mecanismos previamente descritos que producen dolor en un paciente con cáncer, sobre todo posquirúrgico sumado a la gran trascendencia de esta enfermedad, es imprescindible un manejo anestésico adecuadamente planeado para brindar óptimo manejo del dolor intra y posoperatorio, entre otras funciones.

Para estos fines, la evaluación anestésica preoperatoria es esencial para establecer un adecuado plan anestésico y adquirir una buena relación con la paciente y minimizar su ansiedad. En esta evaluación, dirigida a pacientes oncológicos, se identifican enfermedades coexistentes y se evalúa el inmunocompromiso por quimioterapias recientes, además ayuda a identificar casos en los que la probabilidad de sangrado abundante sea mayor, como en cirugías de mamas grandes o después de haber recibido radioterapia y en casos de cirugía prolongada como en mastectomía radical con vaciamiento axilar.

Durante el acto anestésico, lo primero que se requiere es monitorización continua con pulsioximetría, electrocardiografía, presión arterial no invasiva, control de CO<sub>2</sub> y temperatura junto con, al menos, una vía intravenosa de adecuada función.

En cuanto a la elección del tipo de anestesia, se puede realizar anestesia general balanceada (AGB) o anestesia total intravenosa (TIVA), con inducción intravenosa (IV) o inhalatoria. Como elección de anestésico inductor en pacientes hemodinámicamente estables, destaca el propofol por sus propiedades antieméticas, de gran beneficio para pacientes oncológicas.

También existen técnicas regionales como el bloqueo paravertebral, bloqueo epidural torácico, bloqueos intercostales múltiples y bloqueo intrapleural; con las ventajas de atenuación de la respuesta de estrés a la cirugía, disminución o nulo consumo de opioides, disminución de náusea y vómito posoperatorio, y movilización temprana, lo que evita la inhibición de la función inmunitaria y mejora y facilita la analgesia durante y después del acto quirúrgico. (7)

Para concluir, esta enfermedad que es de gran trascendencia, no solo por su creciente incidencia y alta mortalidad, si no, también por su complejidad en cuanto a tratamiento, especialmente del dolor y de las complicaciones, requiere de un adecuado y bien planeado manejo integral, en el que se incluye tanto el abordaje clínico y quirúrgico, pero especialmente, el papel del anestesiólogo juega un rol prioritario para evitar algunas de las posibles complicaciones. Dentro de este rol, además de la valoración previa, la elección de la técnica anestésica será sumamente importante, así como, la elección de medicamentos que le brinden mayor beneficio a este especial grupo de pacientes.

En relación a lo anteriormente explicado, hasta el momento, la base principal del control del dolor oncológico continúa siendo el uso de opioides, tanto para manejo de dolor pre y pos operatorio, como para el uso transanestésico.

## **B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

### **Opioides**

Los opioides son indudablemente el componente fundamental de la analgesia durante la anestesia general y del manejo del dolor agudo postoperatorio asociado a la cirugía mayor, especialmente del paciente oncológico. Lo anterior tiene muchas razones de ser, pero una de las principales es que ayuda al control de la respuesta quirúrgica al estrés, ya que bloquea la activación autonómica asociada al trauma quirúrgico.

El término opioide es muy amplio, se le dice así tanto al derivado natural como al sintético que presente un efecto similar al de los péptidos endógenos, que se unen a receptores morfínicos específicos e incluyen agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Por otro lado, el término opiáceo solo hace referencia a cualquier fármaco derivado natural del opio.(17)

### **Breve historia de los opioides**

Es posible que uno de los primeros contextos para los que se usaran los opioides fuera en rituales religiosos, bebidos o inhalados de vasijas calientes; y el conocimiento de su uso se limitaba a sacerdotes.(18) Un ejemplo de civilizaciones que utilizaban este remedio con fines euforizantes, son los Sumerios, de los que se tiene evidencia acerca de que cultivaban *Papaver somniferum*, el nombre científico de la amapola, de la que el opio fue aislado años más tarde.(17)

En 1542, Paracelso preparó el popular “Laudano” el cual se utilizaba como antidiarreico, analgésico, hipnótico y antitusígeno, también en este periodo, se registraron los primeros datos de adicción.(17)

En el Papiro de Ebers (1552 a.C) se encuentra una descripción de “un remedio que controla el llanto excesivo en los niños” como otros, este remedio contenía opio y muchos médicos conocían el peligro de sus efectos debido a la gran variabilidad de potencia y absorción de las mezclas. (18)

Se sabe que en el siglo 8 d.C comerciantes árabes llevaron el opio de India y China. Posteriormente entre el siglo 10 a 13, el opio llegó desde Asia a todas partes de Europa y con la gran diseminación de este nuevo producto, llegó también la adicción.(18)

Se han encontrado manuscritos del siglo 16, que describen el abuso de esta droga y el efecto de tolerancia en diversos países como Turquía, Egipto, Alemania e Inglaterra.(18)

En 1806, El farmacéutico alemán F. W, A. Sertürner aisló el principal alcaloide del opio y lo nombró morfina, en relación al “Dios griego de los sueños: Morfeo”.(17) Posterior a la invención de la jeringa y aguja hipodérmica en 1850, la morfina comenzó a ser usada para procedimientos quirúrgicos, para dolor posoperatorio y dolor crónico y como adyuvante de anestésicos generales. (19)

La codeína fue sintetizada pocos años después de la morfina, pero fue hasta 1898 que la heroína fue sintetizada y caracterizada con mayor potencia y menor posibilidad de abuso. (19)

El primer derivado sintético, la meperidina, tuvo inicios más curiosos. Fue descubierta al tratar de crear un sustituto de la atropina en 1939. Por lo tanto, este fue el primer opioide con estructura diferente a la morfina. Este hecho fue seguido en 1946 por la síntesis de metadona.(19)

En 1958, DeCastro y Mundeleer introdujeron la fenopiridina y tan solo un año después, al fentanilo. (17)

El antagonista por excelencia de los opioides, la naloxona tuvo que esperar hasta el año 1971 para que la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana autorizara su uso para tratar las sobredosis por opiáceos.(20)

Finalmente, uno de los hallazgos más importantes relacionado a opioides, surgió en 1973 cuando 3 grupos de científicos, de manera casi simultánea, lograron demostrar que existen lugares estereoespecíficos de unión para opioides en el sistema nervioso central y acto seguido, los receptores opioides y su distribución no uniforme, fueron identificados. (19)

En los siguientes 4 años, los péptidos endógenos fueron descubiertos por diferentes científicos como Hughes J., Bradbur AF, y Roberts JL. (17)

### Clasificación de los opioides

Existen diversas maneras de clasificar los opioides, una de las más recientes es por su proceso de síntesis, según la cual, se pueden dividir en 3 grupos: Naturales, semi-sintéticos y sintéticos (Figura 6).

Figura 6. Clasificación de los opioides según su proceso de síntesis.

Naturally occurring compounds	Semi-synthetic compounds	Synthetic compounds
Morphine	Diamorphine (heroin)	Pethidine
Codeine	Dihydromorphone	Fentanyl
Thebaine	Buprenorphine	Methadone
Papaverine	Oxycodone	Alfentanil
		Remifentanil
		Tapentadol

Fuente: Imagen tomada de artículo de revisión *Basic Opioid Pharmacology: An update* de la revista *British Journal of Pain*. 2012. (21)

Otra de las clasificaciones más populares es por su estructura química, la cual agrupa estos fármacos en 8 grupos como lo indica la imagen siguiente: (Figura 7)

Figura 7. Clasificación de los opioides según estructura química.

1. Estructura pentacíclica:
  - Naturales del opio: morfina, codeína
  - Semisintéticos: nalorfina, heroína
  - Derivados morfinómicos: oxicodona, nalbufina, naloxona
2. Estructura hexacíclica (derivados de tebaína) buprenorfina, etorfina
3. Estructura tetracíclica: butorfanol, dextrofanol
4. Estructura tricíclica: pentazocina, ciclazocina
5. Estructura bicíclica:
  - 4 fenilpiperidinas: petidina, meperidina
  - 1,2 y 1,3-diaminas: fentanil, sulfentanil
6. Derivados de 3,3-denilpropilamida: metadona, dextropropoxifeno
7. Aminotetralinas: dezocina
8. Otros: tramadol, meptazinol

Fuente: Imagen tomada de Libro "Texto de anestesiología teórico-práctica" de J. Antonio Aldrete. 2004.(2)

### El receptor opioide, mecanismo de acción

Los fármacos opioides proporcionan alivio del dolor mediante acción en receptores específicos; estos receptores pertenecen a la familia de las rodopsinas, las cuales son metabotrópicos, es decir, actúan mediante ligando a proteína G.

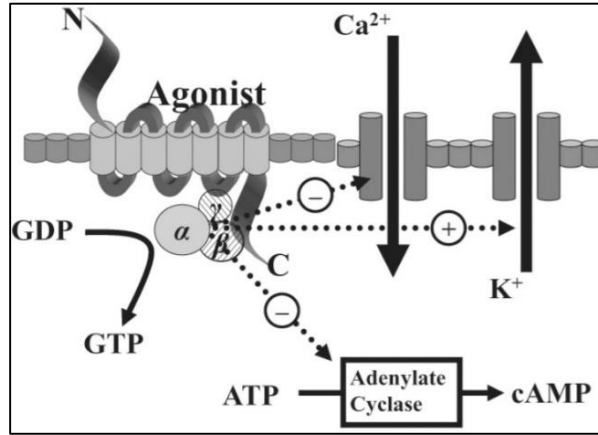
Los cambios intracelulares acontecen de la siguiente forma: una vez que un agonista opioide se une al receptor en la porción transmembrana, causa que la subunidad  $\alpha$  de la proteína G, cambie su unión con *guanosin difosfato* (GDP) por un *guanosin trifosfato* (GTP) intracelular. Así, el nuevo complejo se disocia de la fracción  $\beta\gamma$  y estos dos nuevos complejos ( $\alpha$ -GTP y  $\beta\gamma$ ) son libres para interactuar con proteínas blanco. (21)

Finalmente, esto resulta en la inhibición de la enzima *adenil ciclasa*, lo que causa reducción de los niveles intracelulares de *adenosin monofosfato* provocando hiperpolarización de la célula y disminución de liberación de neurotransmisores. (Figura 8).(21)

La activación del receptor opioide proporciona analgesia mediante 2 diferentes mecanismos: el primer mecanismo es a través de los receptores opioides presinápticos, mediante la inhibición de liberación de neurotransmisores, un mecanismo mediado por el cierre de canales de calcio; el segundo mecanismo se relaciona con los receptores opioides postsinápticos, mediante la inhibición de la respuesta a estímulos,

mecanismo facilitado por la apertura de canales de potasio, lo que corresponde a una hiperpolarización de membrana celular. (Figura 8).(12)

Figura 8. Eventos intracelulares de la activación del receptor opioide.



Fuente: Imagen tomada de artículo de revisión *Basic Opioid Pharmacology: An update* de la revista *British Journal of Pain*. 2012. (21)

La activación de este tipo de receptores genera inhibición del estímulo nociceptivo, ya sea de manera directa o indirecta, en el hasta dorsal de la medula espinal, sin embargo, el objetivo final es interrumpir la transmisión del estímulo a través del tracto espinotalámico lateral hacia el tálamo y finalmente hacia la corteza cerebral. (22)

### Clasificación del receptor opioide

Se considera que existen 3 tipos de receptor opioide. Fueron llamados originalmente mu (porque la morfina es su principal ligando exógeno), delta (por los conductos deferentes que fueron el primer tejido donde fueron aislados) y kappa (por la ketocyclazocina, el primer ligando en actuar en ese receptor).(21)

La *Unión Internacional de Farmacología* (IUPHAR), renombró en 1996 a los receptores como OP1, OP2 y OP3 para delta, kappa y mu, respectivamente. En el año 2000 la nomenclatura fue cambiada nuevamente a DOP, KOP y MOP. Sin embargo, Esta asociación recomienda tanto la nomenclatura más reciente como la primera que se usó ( $\delta$ ,  $\kappa$  y  $\mu$ ). (Figura 9). (21)

Figura 9. Cambios en la clasificación de receptores opioides en el tiempo.

Pre cloning	Post cloning	IUPHAR 1996	IUPHAR 2000
$\delta$	DOR	OP1	DOP
$\kappa$	KOR	OP2	KOP
$\mu$	MOR	OP3	MOP



Imagen tomada de artículo de revisión *Basic Opioid Pharmacology: An update* de la revista *British Journal of Pain*. 2012. (21)

Estos receptores se encuentran distribuidos ampliamente en todo el SNC, pero también en diversos tejidos periféricos como en los conductos deferentes, articulación rotuliana, corazón, tracto gastrointestinal y el sistema inmunológico, entre otros. (23)

Finalmente, la respuesta analgésica varía entre individuos, así como la propensión a efectos adversos. Esto es debido, entre otras causas, a diferencias genéticas. La principal razón parece ser que cada opioide actúa con mayor potencia en cierto tipo de subreceptores y más débilmente en otros; además las personas difieren genéticamente entre la proporción que tienen de estos subreceptores en diversos tejidos y sistemas.(15)

### **Efectos de los opioides**

Además de los más conocidos efectos de los opioides como el de analgesia, sedación e hipnosis. Existen otros más específicos como la disminución de la respuesta a la laringoscopia, reducción de la respuesta al estrés quirúrgico y la sensación de gratificación única de los opioides.

Los opioides producen una sensación única de gratificación al unirse a su receptor en interneuronas gabaérgicas, estas, normalmente inhiben la producción de dopamina en el sistema de recompensa límbico, y al hacerlo, impiden precisamente este mecanismo de recompensa. El resultante incremento de dopamina al unirse el opioide a su receptor, produce sentimientos gratificantes también conocidos como mecanismo de recompensa opioide. (24)

En algunos contextos como en pacientes con cáncer, este efecto es de gran valor. Sin embargo, cuando la euforia se convierte en el centro del uso de opioides, esto puede comprometer su uso con fines analgésicos y convertirse en un problema serio de adicción. Por lo tanto, limitar el mecanismo de recompensa también puede ser de gran ayuda.(24)

### **Efectos secundarios de los opioides**

Los efectos adversos que suelen generarse al estimular receptores opioides MOP son dosis dependientes e incluyen sedación, desorientación, depresión respiratoria, miosis, náusea, vómito, prurito, retención urinaria y constipación.; excepto por la constipación, los demás síntomas suelen ser transitorios y generalmente se resuelven en pocos días, sin embargo, pueden reemerger cuando hay incrementos en la dosificación. (4)

En cuanto a pacientes oncológicos, la mayoría de sus procedimientos quirúrgicos, como la cirugía de mama, son tradicionalmente realizados bajo anestesia general con analgesia a base de opioides, durante y después de la cirugía. El conjunto de estos manejos se ha asociado con más del 30% de

incidencia de náusea y vómito posoperatorio y 40% de intenso dolor agudo y crónico postoperatorio. Además, se ha reportado la posibilidad de un alto riesgo de metástasis en pacientes con cáncer en los que se utilicen dosis altas de analgesia a base de opioides.(4)

También existe el destacado efecto de hiperalgesia inducida por opioides y debe ser considerada cuando el dolor se agrava sin otra causa identificable y el paciente se encuentra usando altas dosis de opioides. La causa de este fenómeno se ha relacionado a que los opioides pudieran activar receptoras NMDA, asociados con dolor neuropático. (4)

El periodo perioperatorio de una cirugía mayor se caracteriza por una respuesta inflamatoria acompañada de supresión inmunológica transitoria que predispone a complicaciones diversas; esto es debido a la interacción de diferentes factores como el estrés, los anestésicos y analgésicos utilizados, hipotermia, ventilación pulmonar invasiva y la enfermedad propia del paciente.

### **Efecto de los opioides en el sistema inmune**

Mientras que los péptidos opioides endógenos juegan un rol inmuno-modulador muy bien identificado, los opioides exógenos influyen también sobre este sistema, pero usualmente inclinan la balanza hacia la supresión de este sistema.

El efecto inmunosupresor de los opioides fue identificado hace más de 30 años cuando Wybran y cols. reportaron la presencia de receptores opioides en los linfocitos T en humanos.(25)

Estos efectos mencionados, incluyen señalización y efecto directo en células como linfocitos B, T, NK, monocitos y macrófagos. Además, generan activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal conduciendo a la producción de glucocorticoides, los cuales actúan como inmunosupresores a nivel periférico; además estimulan producción de noradrenalina produciendo también activación del sistema simpático. Tanto los glucocorticoides como la noradrenalina modulan al sistema inmune de manera negativa especialmente en pacientes con diagnóstico oncológico. (25)

Además, se ha demostrado que los opioides más frecuentemente usados en el periodo perioperatorio como morfina, fentanil y remifentanil pueden empeorar este efecto inmunosupresor al alterar la migración y la actividad funcional de las células que participan en la respuesta inmune innata. (25)

### **Fentanil**

Fentanil es el principal opioide utilizado en el HGP para distintos tipos de pacientes y escenarios. Es un potente opioide, ampliamente usado debido a sus cualidades analgésicas, de sedación y anestesia; además, su uso a dosis altas suprime la respuesta al estrés quirúrgico.

Fue sintetizado desde 1960, sin embargo, su uso por primera vez en anestesia fue hasta 1962. Debido a su gran efectividad y la adecuada estabilidad hemodinámica que proporcionaba, rápidamente cimentó el uso rutinario de los opioides en la “anestesia balanceada” moderna. (26)

Aunque su peso molecular es alto (336.47 g/mol), tiene un mecanismo de acción rápido gracias a su alta liposolubilidad. La recuperación depende de múltiples factores como dosis y tiempo de infusión, presenta metabolismo hepático y su aclaramiento renal es menor al 10% haciéndolo una droga de uso seguro en pacientes hepatópatas y nefrópatas. (6)

Algunas de sus características farmacológicas son las siguientes: sigue un modelo tricompartmental,  $t_{1/2\beta}$ : 1-2 min.,  $t_{1/2\alpha}$ : 10-15 min,  $t_{1/2Ke0}$ : 5-6 min,  $t_{1/2\beta}$ : 3-4hr., Up: 85%, 44%  $\alpha$ 1GA, pKa: 8.43, CL: 13 mL/kg/min, su volumen de distribución es de 600 mL/kg. (17)

Destaca la facilidad con que entra al sistema nervioso central y presenta unión específica al receptor de 75%; El rango de concentración plasmática es amplio, 0.002-0.035 mcg/mL y este, se elige dependiendo del objetivo deseado y la técnica anestésica utilizada. (17)

Sufre metabolismo hepático mediante enzimas de la familia CYP3A4 por N-desmetilación transformándose en norfentanilo; después se oxida en hidroxipropionilfentanilo, estos son productos sin efecto clínico y son eliminados por bilis y orina. Sin embargo, 6-8% se elimina sin cambios por estos medios. (17)

La secreción de citocinas proinflamatorias, IL-1 y IL-6 se han visto significativamente disminuidas en pacientes tratados con dosis intermedias-altas de fentanil, cuando han sido comparados con dosis bajas. Sin embargo, también se ha observado la supresión de otros factores inmunológicos como células NK e IL-2 al usar dosis bajas de fentanil. Los pacientes expuestos a dosis bajas presentan recuperación más rápida de la supresión inmunológica, mientras que los pacientes sometidos a dosis altas muestran supresión de hasta 48 horas después de la cirugía. (25)

Debido a lo anterior, el uso de dosis altas de opioides puede asociarse a malos resultados quirúrgicos o a una variedad de complicaciones como infecciones o aumento de la propensión de metástasis. Por lo tanto, el tipo de anestesia y la técnica quirúrgica deben individualizarse para evitar, en lo posible, esta supresión inmunológica.

### **Disminución de la tasa de consumo de opioides**

En los últimos años, ha habido un movimiento, cada vez mejor fundamentado, a favor de la reducción del consumo opioide, sobre todo a la luz de la actual crisis por adicción a opioides que se vive en muchos países.

Para combatir lo anterior, entre otras razones, se han desarrollado diferentes técnicas para disminuir o eliminar por completo el uso de opioides, como los bloqueos regionales por una parte y el uso de adyuvantes analgésicos adicionados a la anestesia general, por otra; por ejemplo: lidocaína, ketamina y dexmedetomidina.(24)

Dejando aparte la anestesia regional, existen 2 tipos de prácticas con los objetivos de mejorar la hipnosis, analgesia y estabilidad hemodinámica, y a la par, disminuir los efectos adversos de los opioides, durante la anestesia general.

La primera técnica es la anestesia libre de opioides, en la que se excluye por completo su uso, ya sea intravenoso, neuroaxial o intracavitario. Sin embargo, al usar este método también se eliminan los efectos positivos que los opioides proporcionan y, por otro lado, se aumentan las dosis de otros anestésicos y analgésicos con sus posibles efectos adversos.

La segunda técnica desarrollada es el ahorro opioide, la cual es similar pero menos restrictiva, en esta técnica, se utilizan las menores cantidades posibles de opioide intraoperatorio. Ambas técnicas han demostrado gran valor en ciertos tipos de poblaciones, de entre las que destacan pacientes con dolor oncológico y pacientes con algún grado de tolerancia a opioides.

El Dr. Jhon Lundy, pionero de los opioides intravenosos, acuñó por primera vez el término, “anestesia balanceada” en sus publicaciones entre 1926 y 1931. En la descripción de su método, requería cantidades moderadas de diversos agentes en vez de dosis altas de uno o dos anestésicos.(26) De esta manera, evitaba en gran medida algunos efectos adversos de ciertos medicamentos, relacionados mayormente con dosis altas de los mismos.

En la actualidad, algunos de los medicamentos más frecuentemente usados en analgesia multimodal son los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID's), acetaminofén, gabapentina, ketamina, lidocaína, magnesio, dexametasona y dexmedetomidina. De esta manera, el anestesiólogo puede tomar mucha ventaja de los diferentes mecanismos de acción de los distintos agentes que, además, pueden generar sinergia para alcanzar los objetivos de hipnosis, analgesia intra y postoperatoria, inmovilidad, estabilidad hemodinámica y modulación simpática.(26)

En 2020, Mauermann y sus colegas reportaron un estudio bajo un régimen de analgesia multimodal en la que utilizaron ketamina (0.25 mg/kg), magnesio (40 mg/kg), lidocaína (1.5 mg/kg), y dexmedetomidina (1 mcg/kg). Se administraron a manera de bolos durante la inducción con excepción de la dexmedetomidina la que fue dosificada 10 minutos antes de la inducción. Debido a su mayor tiempo de inicio de acción.(26)

Los analgésicos se continuaron en infusión durante el procedimiento y hasta el final de este. La inducción e intubación se lograron usando propofol y rocuronio, y el mantenimiento con desflurane. Casi

al final del procedimiento se administraron dexametasona y ondansetron para profilaxis de nausea y vómito posoperatorio y NASID's para control de dolor posopertatorio.(26)

Además de contar con protocolos de ahorro opioide, también es necesario conocer en qué medida ciertas técnicas y medicamentos disminuyen ese consumo. Por lo tanto, para determinar el ahorro opioide, 3 factores son esenciales: primero, la disminución de la cantidad total de opioide, medida en cuanto a la cantidad total final de opioide usado; después, evidenciar datos de adecuada analgesia, por ejemplo, visualizando el patrón hemodinámico y finalmente, documentando alguna mejoría en cuanto a los efectos adversos. (27)

Como estos estudios, existen cada vez más, que avalan el uso de los medicamentos mencionados para analgesia multimodal con el objetivo de disminuir el consumo opioide. De entre los medicamentos usados para esta técnica, destaca uno por sus excelentes propiedades analgésicas, sedantes y de modulación simpática, entre otras, la dexmedetomidina.

## **Dexmedetomidina**

### **Antecedentes históricos**

La dexmedetomidina pertenece a la familia de los agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos; el primer compuesto de este grupo fue sintetizado a inicios de la década de los 60's para usarse como descongestivo nasal, esta droga fue nombrado clonidina. Sin embargo, mucho del conocimiento de este nuevo grupo de medicamentos se debe a los veterinarios quienes han usado diversos compuestos como xylazina y demetomidina para sedar y controlar el dolor en animales. (26)

Al usarse cada vez con más frecuencia se comenzaron a observar diversos efectos secundarios importantes como sedación y depresión cardiovascular severa. Por lo anterior, a mediados de los años 60's se comenzó a usar en humanos como un antihipertensivo, entre otros diversos usos, como adyuvante en anestesia regional, en analgesia y en terapia de isquemia miocárdica. (26)

Con el paso del tiempo se crearon agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos mucho más potentes, permitiendo realizar anestesia total con medetomidina y su esteroisómero: la dexmedetomidina. (26)

En 1988 la dexmedetomidina fue descrita por primera vez en la literatura como agente anestésico por Segal et al, quien detalló las propiedades del D-enantiómero de la medetomidina, después conocido como dexmedetomidina.(26)

Posteriormente, en diciembre de 1999 fue aprobada por la *Food and Drug Administration* para su uso en humanos, convirtiéndose en el más reciente agente del grupo de fármacos al que pertenece; y fue introducido, inicialmente, a la práctica clínica como analgésico y sedante de acción corta, destinado a usarse principalmente en áreas de terapia intensiva. (26)

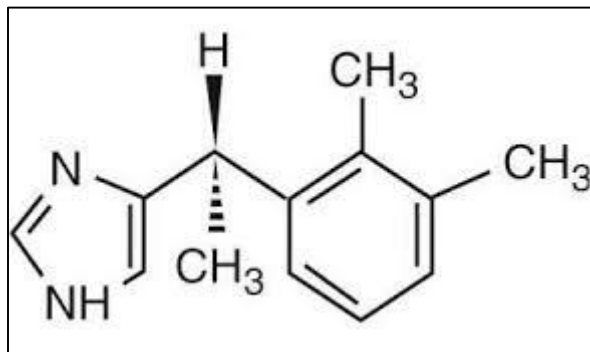
## Estructura química

Como ya se mencionó, este medicamento es un D-enantiómero activo de la medetomidina; es un compuesto imidazólico mucho más selectivo por los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos y muy baja para los  $\alpha_1$  y los imidazólicos. (2, 28)

La presentación es una solución libre de preservativos, sin aditivos ni estabilizadores para uso intravenoso, intramuscular e intranasal.(2) Se comercializa a concentración de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en suero salino 0.9%

El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil) etil]-1H-imidazol monoclóhidrato. Su peso molecular es de 236.7 g/mol y su fórmula es  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ . (29)

Figura 10. Estructura química de la dexmedetomidina.



Fuente: Imagen tomada de servidor de Google. 2020. <https://images.app.goo.gl/3FjZunBYuPV6fC2h9>

## Farmacocinética

El receptor adrenérgico  $\alpha_2$  consiste en tres isorreceptores:  $\alpha_2\text{a}$ ,  $\alpha_2\text{b}$  y  $\alpha_2\text{c}$ , que se ligan a agonistas y antagonistas  $\alpha_2$  con afinidades similares y comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70 a 75%. (2)

Los receptores adrenérgicos involucrados en la analgesia son los tipos  $\alpha_2\text{a}$  y  $\alpha_2\text{c}$ , ambos con localización en las terminales nerviosas aferentes primarias de las fibras C del dolor y en algunas áreas de la médula espinal, tales como el asta dorsal superficial.(2)

Por otro lado, la médula espinal contiene niveles insignificantes de receptores  $\alpha_2\text{b}$  adrenérgicos, éstos parecen estar ubicados tanto a nivel presináptico y postsináptico como extrasináptico; por ejemplo, se han encontrado en plaquetas, hígado, páncreas, riñones y ojos.(30)

Esta familia de receptores transmembrana que están compuestos por las proteínas G excitables, cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares, estos últimos, pueden ser mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos. (30)

La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comienzan con la inhibición de la enzima adenilciclase, al reducir la concentración de 3'-5' adenosinmonofosfato cíclico (AMPc).(29)

Otros mecanismos relacionados son la reducción de la entrada de calcio en las terminales del nervio y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal. (29)

Precisamente, dexmedetomidina causa inhibición dosis dependiente de fibras nerviosas C y A- $\delta$ . Además, los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos actúan en el *locus cerúleus* inhibiendo la transmisión nociceptiva hacia el asta posterior de la medula espinal, debido al incremento de liberación de neurotransmisor GABA (Gamma Amino Butyric Acid).(26) También actúan en la membrana presináptica, inhibiendo la liberación de norepinefrina lo que provoca hiperpolarización y, de este modo, inhibe las señales dolorosas hacia el cerebro.(30)

La inhibición previamente mencionada del *locus ceruleus*, a su vez, inhibe al núcleo preóptico ventrolateral, lo que genera mayor liberación gabaérgica. Esto conduce a decremento en la actividad del núcleo tuberomamilar, que es responsable del estado de alerta. Finalmente, esta serie de acontecimientos explican la habilidad de la dexmedetomidina para imitar el sueño endógeno tipo no MOR.(26)

La analgesia parece producirse, además, a nivel de la neurona de la raíz dorsal, donde los agonistas alfa 2 bloquean la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva. (29) Pero también está mediada por la activación de las vías inhibitorias descendentes, gracias al bloqueo de los receptores del aspartato y glutamato. De esta manera, se puede atenuar la hiperexcitabilidad espinal, lo que ejerce un verdadero efecto preventivo del dolor. (29)

La sedación e hipnosis son causadas también por los mecanismos antes descritos, sin embargo, la analgesia es mediada a través de los receptores  $\alpha$ -2 situados tanto en el *locus cerúleus* como en la médula espinal.(4)

Al igual que en los receptores adrenérgicos, los  $\alpha$ -2 agonistas producen tolerancia después de la administración prolongada.(4)

Debido a que es liposoluble, su absorción y comienzo de acción son rápidos. También debido a la alta unión a proteínas plasmáticas que es de 93.7%. Aunque el modelo farmacocinético que se sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, en el que se puede detectar un retraso de al menos 30 minutos

entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial.(29)

Después de una infusión intravenosa, dexmedetomidina tiene una fase rápida de distribución. Posteriormente, tiene un inicio de acción de aproximadamente 10 a 15 min. Su vida media de distribución ( $t_{1/2\alpha}$ ) es de 6 a 8 min y alcanza su concentración pico en 1 hora. El volumen de distribución en estado estable es de 118 litros aproximadamente.(29)

Sufre una amplia biotransformación en el hígado; los principales metabolitos excretados son los N-glucuronatos (G-DEX-1 y G DEX-2) y el N-metilO-glucuronato. Se excreta por la orina (95%) y materia fecal (5%). Su vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) es de 2 a 3.5 hr., con aclaramiento de 39 litros por hora.(29)

Algunos datos fármacodinámicos relevantes para el uso de dexmedetomidina en perfusión, son resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos relevantes sobre dexmedetomidina para su uso en perfusión.

Volumen de distribución	Latencia	Efecto pico	Aclaramiento	Dosis
2-3 L/kg	5-10 min	15-20 min	10-30 ml/kg/min	0.2-0.7 mck/kg/hr

Fuente: Datos tomados de imagen proporcionada por el Hospital General de México, departamento de anestesiología.

## Farmacodinamia

Dexmedetomidina genera modificaciones moleculares en las células diana que los contienen, ocasionando una amplia gama de efectos, entre los cuales se encuentran: ansiólisis, sedación, hipnosis, analgesia y modulación simpática. Con la notable cualidad de producir un efecto muy parecido al sueño fisiológico con mínima depresión respiratoria.(13)

Tiene poca implicación en el control central de la ventilación. Sin embargo, a concentraciones más altas, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>.(12)

Estos efectos se explican por el estado de sueño que se genera al actuar sobre el *locus ceruleus*. Los cambios ventilatorios son similares a los que se producen durante el sueño fisiológico, que incluyen descenso del volumen corriente, con un escaso cambio en la frecuencia respiratoria.(12)

Se ha sugerido que la dexmedetomidina presenta cualidades cardioprotectoras, debido a la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, favorecen el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico.(29)



El aumento de la presión arterial tras la dosis inicial, es debido al estímulo de los receptores  $\alpha_2$ -postsinápticos en la vasculatura periférica. Por otro lado, la hipotensión que sigue a la hipertensión inicial, se atribuye a la supresión de la descarga de los nervios simpáticos.(29)

Finalmente, algo importante es que, durante una infusión de dexmedetomidina, los parámetros hemodinámicos como frecuencia cardíaca, presión arterial y concentraciones plasmáticas de catecolaminas, disminuyen paulatinamente hasta estabilizarse.(29)

Otros diversos efectos que han sido identificados son, neuroprotección e inhibición de secreción de la insulina. Estos tan diversos efectos se deben a que las respuestas fisiológicas reguladas por los receptores  $\alpha_2$ , varían dependiendo de su ubicación. Los efectos en otros órganos incluyen la disminución de la salivación, la secreción y motilidad gástrica, así como la inhibición de la renina y mayor filtrado glomerular; también mayor secreción de sodio y agua renal y menor presión intraocular.(29)

### **Efectos adversos**

La preocupación más grande cuando se administra dexmedetomidina suele ser la depresión cardiovascular, la cual se ha reportado hasta en un 5% de casos con bradicardia y disminución de hasta 30% de las cifras basales.(31)

Los efectos más comunes asociados al uso de dexmedetomidina son bradicardia e hipotensión, usualmente son de grado leve a moderado. Estos efectos suceden de manera transitoria y reversible. (24)

Como se mencionó antes, otro efecto adverso suele ser hipertensión, la que generalmente no requiere tratamiento y puede ser evitada mediante administración lenta u omisión de la dosis de carga o bolo inicial. (30) este efecto adverso ocurre típicamente con concentraciones plasmáticas altas como las alcanzadas con bolos iniciales y suele evitar la hipotensión que se produce al disminuir la concentración plasmática.(26)

La bradicardia sintomática que requiera de tratamiento, parece ser consistente en algunos estudios y parece estar relacionada a la vía de administración, siendo los bolos intravenosos los de mayor riesgo, en comparación con infusiones continuas.(26)

Por lo anterior, dexmedetomidina debe evitarse en pacientes con bloqueo cardiaco y disfunción ventricular, además la dosis debe ser reducida en pacientes con alteración hepática por su alto metabolismo a través de este órgano, y su uso en pacientes con fallo renal debe ser prudente.(13)

### **Aplicaciones clínicas**

Dexmedetomidina provee un perfil de estabilidad hemodinámica en el periodo perioperatorio y mitiga de manera efectiva la respuesta presora a la intubación y extubación conduciendo a mínimos requerimientos analgésicos adicionales, incluso de los agentes inhalatorios. (14)

Una de las propiedades más útiles de los  $\alpha_2$  agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en inducción y mantenimiento anestésico, así como de analgésicos opioides durante las primeras horas después de iniciada una infusión.

Este efecto ahorrador de analgésico, se extiende al tiempo postoperatorio y suele durar hasta 24 horas después de su administración, además, se acompaña de propiedades ansiolíticas, sedantes y antieméticas.(29)

Además de demostrar que disminuye los requerimientos de opioides y agentes inhalatorios, ha mostrado reducción en la incidencia de cambios severos en la circulación durante las fases más críticas y traumáticas de la cirugía, es decir, mostró un mejor nivel de estabilidad hemodinámica. (24)

Otra propiedad relevante de dexmedetomidina se demostró en un estudio realizado en pacientes operadas de mastectomía radical, con el objetivo de evaluar la función de dexmedetomidina sobre el sistema inmune; se detectó que este medicamento tiene un grado de influencia positiva sobre la función inmune celular, debido a que puede inhibir la derivación de linfocitos Th1 a Th2 y de esta manera puede ayudar a mantener y mejorar la función inmune.(15)

## **Dosificación**

Dexmedetomidina se ha utilizado como premedicación con una dosis única de 0.5 mcg/kg mostrando disminución de la dosis intraoperatoria de diversos hipnóticos y analgésicos, además, ha demostrado aumentar el índice de satisfacción posoperatoria por parte de los pacientes y mejora la calificación en escala de Ramsay para sedación, en pacientes sometidos a laringoscopías directas bajo anestesia total intravenosa. (24)

La dosis recomendada en adultos es una carga de 0.3- 1 mcg /kg administrada en 15 a 20 min. y seguida de infusión de 0.1 a 0.7 mcg/kg/hr. (2)

Otro esquema de dosificación similar es un bolo de 1 mcg/kg seguido de una infusión de 0.2-0.7 mcg/kg/hr, pero este tipo de técnicas se han relacionado con mayor incidencia de hipotensión y bradicardia por lo que recientemente se ha preferido realizar la infusión sin administrar un bolo previo. (32)

En un estudio similar, *Mohamed y cols.* y *Nazir y cols.* reportó reducción significativa de los requerimientos de fentanil en cirugías espinales con dosis de infusión a 0.4-0.8 mcg/kg/hr.

En el estudio de *Kundra y cols.* En el que uso una infusión de dexmedetomidina a dosis bajas como adyuvante anestésico en cirugía espinal, tuvieron como uno de los principales resultados, la disminución del consumo de fentanil pero sin registrar cifras estadísticamente significativas ( $p=0.131$ ) aun así reportan el efecto ahorrativo de opioide también reflejado en el Et(Sevo) requerido para mantener BIS 40-60.(32)

No hay un parámetro exacto para evaluar la dosificación cuando un paciente necesita analgesia adicional durante el transanestésico. Por lo que, usualmente, el aumento en frecuencia cardiaca y presión son los parámetros usados para guiar la administración de opioide.(32)

En conclusión, dexmedetomidina es una de las mejores opciones que se pueden elegir al utilizar técnicas de ahorro opioide, algunas de las razones son, sus muy amplios beneficios y escasos efectos adversos, de cualquier forma, siempre se debe utilizar, individualizando cada caso y teniendo en cuenta las contraindicaciones y riesgos de este medicamento.

Por otro lado, es muy importante considerar que, aunque los opioides presentan cualidades únicas, que en situaciones específicas pueden brindar gran beneficio, el uso de alguna técnica anestésica con el objetivo de disminuir el consumo de opioides en pacientes oncológicos, también puede tener efectos muy positivos debido a las múltiples ventajas que esto le puede proporcionar a tan complejo grupo de pacientes.

## II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad de alta incidencia y mortalidad. Desde el momento del diagnóstico, las pacientes con esta enfermedad, son sometidas a diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que no solo son dolorosos, si no, que confieren alteraciones a sistemas orgánicos y complicaciones diversas, sobre todo cuando el diagnóstico se realiza de manera tardía.

Dentro de los procedimientos terapéuticos que se suelen realizar, destaca la quimioterapia con diversas complicaciones como inmunosupresión, y la cirugía de mama en la que se engloban desde biopsias hasta mastectomías, esta última, en muchas ocasiones es la mejor o única opción terapéutica.

La cirugía oncológica representa un alto porcentaje de todos los procedimientos quirúrgicos realizados en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro", donde las cirugías de mama son realizadas cada vez con más frecuencia, dentro de estas, la mastectomía comprende más del 50%. Esta última, no es un procedimiento sencillo, debido al vasto aporte sanguíneo y nervioso de la región, esto le convierte en una zona altamente sensible, propensa a hipersensibilidad y dolor importantes posteriores a eventos traumáticos. Por todo lo anterior, las pacientes con cáncer de mama, sobre todo las que son sometidas a quimioterapia y mastectomías, deben ser manejadas de manera integral por diversos servicios, esto incluye un adecuado manejo anestésico pre, trans y posquirúrgico.

En años recientes, se han relacionado diversas desventajas y complicaciones, como el aumento de inmunosupresión de pacientes con cáncer, al uso de dosis altas de opioides durante las cirugías, aunado a la alteración ya generada a su sistema inmune por tratamientos previos, por lo que es necesario implementar nuevas técnicas para evitar, en la medida de lo posible, estos efectos negativos. Dentro de estos métodos, se han estudiado las llamadas, técnicas de ahorro de opioides, de entre las que destaca el uso de analgésicos adyuvantes en infusión durante las cirugías, por ejemplo, dexmedetomidina.

La importancia de esta investigación radica en los beneficios que la dexmedetomidina proporciona disminuyendo el consumo de opioides, entre otros, al usarse como adyuvante analgésico; estos beneficios se pueden ver reflejados tanto durante el transanestésico, como posterior a este. La realización de esta técnica es factible y sencilla debido a que no se modifica en gran medida el manejo que de manera cotidiana se realiza en estos casos en el HGP, además, se cuenta con todos los medios necesarios para el estudio.

La utilidad de esta investigación es amplia y muy positiva porque, aunque se conoce bien el efecto de ahorro de opioides que la dexmedetomidina presenta y las dosis para su uso están establecidas, hacen falta estudios como este en el que se utilice esta técnica en pacientes oncológicos, debido a que hay muy pocos y este creciente grupo de pacientes tiene características que suelen complicar el manejo anestésico. Además, este estudio es beneficioso ya que expone el patrón hemodinámico transanestésico de manera comparativa y estos son datos escasos a la búsqueda de bibliografía relativa al tema.

Finalmente, este proyecto puede fungir como antecedente bibliográfico de una de las diversas formas de uso de la dexmedetomidina en anestesiología, aunado a esto, puede ayudar a corroborar la amplitud de efectos benéficos de su uso y los pocos efectos adversos que tiene, para que, quizá, en un futuro, pudiera esta técnica de ahorro opioide con dexmedetomidina, considerarse más comúnmente al elegir la anestesia de pacientes oncológicos de esta unidad hospitalaria.

### **III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El alto consumo de opioides en pacientes con cáncer de mama provoca diversas desventajas, complicaciones y efectos adversos. Uno de los efectos más temibles es la generación y/o aumento de metástasis debido al inmunocompromiso que el alto consumo de opioides puede generar. Además, el uso de altas dosis de opioides de manera crónica o aguda, puede generar tolerancia a los efectos analgésicos de opioides, provocando un inadecuado control del dolor en cirugías subsecuentes y con esto, un círculo vicioso de dolor crónico y de difícil manejo.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existen diferencias en el consumo de opioide al utilizar una infusión de dexmedetomidina como adyuvante analgésico, durante el transanestésico de pacientes bajo anestesia general, sometidas a mastectomía, en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, de marzo de 2019 a marzo de 2020?

### **V. HIPÓTESIS**

Existen diferencias en el consumo de opioides al utilizar una infusión de Dexmedetomidina como adyuvante analgésico, durante el transanestésico de pacientes bajo anestesia general, sometidas a mastectomía, en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, de marzo de 2019 a marzo de 2020.

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las diferencias en el consumo de opioide al utilizar, una infusión de dexmedetomidina como adyuvante analgésico, durante el transanestésico de pacientes sometidas a mastectomía y anestesia general, en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, de marzo de 2019 a marzo de 2020

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Medir el consumo opioide del grupo de pacientes a las que se administró infusión de dexmedetomidina.
2. Medir el consumo opioide del grupo de pacientes a las que no se administró infusión de dexmedetomidina.
3. Comparar estadísticamente los resultados obtenidos de las dos mediciones.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### A. DISEÑO DEL PROYECTO

Tabla 2. Definición y características del diseño del estudio.

<u>Definición</u>	<u>Característica</u>
Por la participación del investigador en el estudio	Observacional
Por el objetivo del estudio	Analítico de casos y controles
Por la medición del evento en el tiempo	Transversal
Por la dirección del análisis	Unidireccional
Por la ubicación de la población de estudio	Unicéntrico
Por el tipo de población	Homodémico

### B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Pacientes que fueron sometidas a mastectomía en el HGP, que hayan cumplido estrictamente con los criterios de selección; a las pacientes se les explicó el protocolo, se les invitó a participar y se recabó consentimiento informado. Además, se recolectó información de expedientes para comparar datos de casos en los que no se haya usado infusión, para esto, se adquirió autorización por parte del departamento de archivo de la unidad de oncología.

### C. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se dividió la muestra total calculada en Grupo 1 y Grupo 2, el primer grupo fue el grupo control, pacientes a las que no se les administró dexmedetomidina en infusión y el segundo grupo para las que sí.

Todas las pacientes fueron abordadas en sala de recuperación previo a cirugía, se corroboraron los datos de la valoración preanestésica; se invitó a participar en el estudio y recabaron consentimientos informados del acto anestésico y la participación en el proyecto.

Al ingresar a quirófano todas las pacientes fueron monitorizadas con pulsioximetría, presión arterial no invasiva en miembro pélvico y electrocardiograma. Se corroboró contar con signos vitales de inicio dentro de parámetros adecuados y vía intravenosa periférica permeable.

El plan anestésico para ambos grupos fue anestesia general balanceada, para este fin, se calcularon las siguientes dosis para inducción anestésica y siguiendo este mismo orden: fentanil 5 mcg/kg, lidocaína 1mg/kg, propofol 1.5 mg /kg y rocuronio 0.6 mg/kg; las dosis fueron ajustadas a peso farmacológico para pacientes con IMC mayor a 29.9.

El manejo de vía aérea se llevó a cabo mediante laringoscopia directa con hojas Machintosh y la intubación con cánula orofaríngea. Conectando a circuito anestésico cerrado e iniciando anestesia inhalatoria inmediatamente.

El mantenimiento se llevó a cabo con desflurane manteniendo una concentración alveolar mínima de 1.0-1.1. Se administraron bolos de fentanil a 1 mcg/kg por requerimiento analgésico al tener incrementos súbitos de presión arterial y/o frecuencia cardiaca.

A todas las pacientes se les administraron los siguientes adyuvantes: dexametasona y ketorolaco: posterior a la inducción; paracetamol y ondansetron al final de la cirugía.

Al grupo 2, previo a entrar a quirófano, se colocó una segunda vía periférica de calibre 22G con la infusión de dexmedetomidina calculada a 0.4 mcg/kg/hr.

La infusión se inició 10 minutos antes de la inducción, se administró durante el transanestésico mediante bomba de infusión y fue suspendida al iniciar el cierre de herida quirúrgica.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Mujeres de entre 30-65 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que hayan sido sometidas a mastectomía radical modificada, bajo anestesia general balanceada en el HGP, durante el periodo de estudio.
- Riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) III.
- Pacientes que estuvieran de acuerdo en participar en el estudio y que firmaran consentimiento informado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes alérgicos a los componentes de la anestesia.
- Pacientes que recibieran terapia opioide previa continua.



- Pacientes con comorbilidades descontroladas.
- Pacientes con tratamiento antihipertensivo con  $\beta$ -bloqueadores.
- Pacientes con obesidad grado II, III y mórbida.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cirugías con tiempo anestésico menor a 100 minutos.
- Casos donde no se hayan seguido los criterios preestablecidos de dosificación.
- Casos donde se haya detenido la infusión de dexmedetomidina por más de 10 minutos durante el transanestésico.
- Pacientes en las que se haya utilizado anestesia combinada.
- Casos en los que se haya presentado algún evento adverso.
- Cirugías en las que se generara sangrado mayor al permisible.

#### D. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Se realizó un muestreo probabilístico, inietápico, por conglomerados, Se empleó la siguiente fórmula para muestras finitas y se establecieron los siguientes parámetros para el cálculo de muestra.

Figura 11. Fórmula de cálculo de muestras finitas

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Tabla 3. Definición de parámetros para cálculo de muestras finitas.

<u>Definición</u>	<u>Símbolo</u>	<u>Parámetro</u>
Tamaño de la población	N	50
Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza establecido a 95%	Z	1.960
Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)	p	50.00%
Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado	q	50.00%

Error de estimación máximo aceptado	e	5.00%
Tamaño de muestra buscado	n	44.60

## E. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN

Tabla 4. Definición de variables y unidades de medición.

<b><u>Nombre</u></b>	<b><u>Definición conceptual</u></b>	<b><u>Definición operacional</u></b>	<b><u>Tipo de variable</u></b>	<b><u>Escala de medición</u></b>	<b><u>Medición</u></b>
<b><u>Edad</u></b>	Tiempo que una persona ha vivido.	Rango de edad de 30 a 65 años	Cuantitativa	Razón	Años
<b><u>Peso</u></b>	Medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo	Cuantitativa	Razón	Kg
<b><u>Índice de masa corporal</u></b>	Cálculo basado en peso y estatura, indicador de grasa corporal.	Normal de 18.5 a 29.9	Cuantitativa	Razón	Kg/m <sup>2</sup>
<b><u>Comorbilidad</u></b>	2 o más enfermedades que ocurren en la misma persona	2 o más enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativa	Nominal	Si/No
<b><u>Quimioterapia</u></b>	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas	Cualitativa	Nominal	Si/No
<b><u>Tiempo anestésico</u></b>	Intervalo de tiempo entre inducción y emersión.	Intervalo de tiempo entre inducción y emersión	Cuantitativa	Razón	Minutos

<b><u>Dosis total de fentanil</u></b>	Fentanil administrada durante el tiempo anestésico.	Fentanil administrado durante el tiempo anestésico	Cuantitativa	Razón	Microgramos
<b><u>Tasa final de fentanil</u></b>	Cantidad de fentanil que circula por la sangre al término de la anestésica.	Dosis total de Fentanil / kg / hr	Cuantitativa	Razón	mcg/kg/hr
<b><u>Dosis de fentanil de mantenimiento</u></b>	Bolos administrados de fentanil durante el tiempo anestésico.	Bolos en microgramos	Cuantitativa	Razón	Número
<b><u>Tensión arterial media</u></b>	Presión promedio en un ciclo cardiaco completo.	$(Ps+(Pd \times 2))/3$	Cuantitativa	Razón	mmHg
<b><u>Frecuencia cardiaca</u></b>	Número de contracciones cardiacas por unidad de tiempo.	Número de pulsaciones por minuto	Cuantitativa	Razón	Latido/minuto

## F. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### FUENTES DE INFORMACIÓN

Se realizó la recopilación de información utilizando los siguientes 3 formatos: la nota de valoración preanestésica, el registro anestésico, y la hoja de balance hídrico transquirúrgico.

## VIII. RESULTADOS

En el análisis del tema denominado, “Uso de dexmedetomidina en pacientes sometidas a mastectomía para disminuir el consumo de opioides” se seleccionaron expedientes de 40 pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios de selección; de los cuales, la mitad exacta corresponde al grupo 1 y la otra mitad, reportada con administración de dexmedetomidina en infusión corresponde al grupo 2.

Para el análisis estadístico de datos, se utilizó el programa IBM\* SPSS\* Statistics Versión 26. Se identificaron medidas de tendencia central y dispersión en ambos grupos de las siguientes variables: edad, peso, IMC, comorbilidades, quimioterapias, tiempo anestésico, dosis total de dexmedetomidina, dosis total de fentanil, tasa final de fentanil, bolos de fentanil, presión arterial media, frecuencia cardiaca y efectos adversos.

Además, se realizaron pruebas de significancia estadística y correlación de variables por medio de las siguientes pruebas: T- independientes, Pearson y regresión lineal, para mostrar la significancia de resultados entre el grupo con dexmedetomidina y el grupo en el que no se usó.

Se identificó un rango de edad de entre 30 a 65 años para ambos grupos, con media de  $48 \pm 11$  para el grupo 1 y de  $51 \pm 10$  para el grupo 2. El peso promedio en kilogramos para el grupo 1 fue  $62.75 \pm 12.99$  y  $64.8 \pm 11.70$  para el grupo 2. Se identificaron IMC mayores a 29.9 de 15% (grupo 1) y 25% (grupo 2).

El 77.5% del total de pacientes tuvo quimioterapia, de este porcentaje, 85% correspondió al grupo 1 y 70% para el grupo 2. El tiempo anestésico promedio fue de  $153 \pm 40$  min. para el grupo 1 y  $150 \pm 33$  min. para el grupo 2. Se reportó tiempo mínimo de 100 min. y máximo de 245 min. para ambos grupos. El promedio de dexmedetomidina administrado fueron 64.49 mcg/kg por tiempo total de duración anestésica en minutos. (tabla 5).

Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de datos generales de las pacientes.

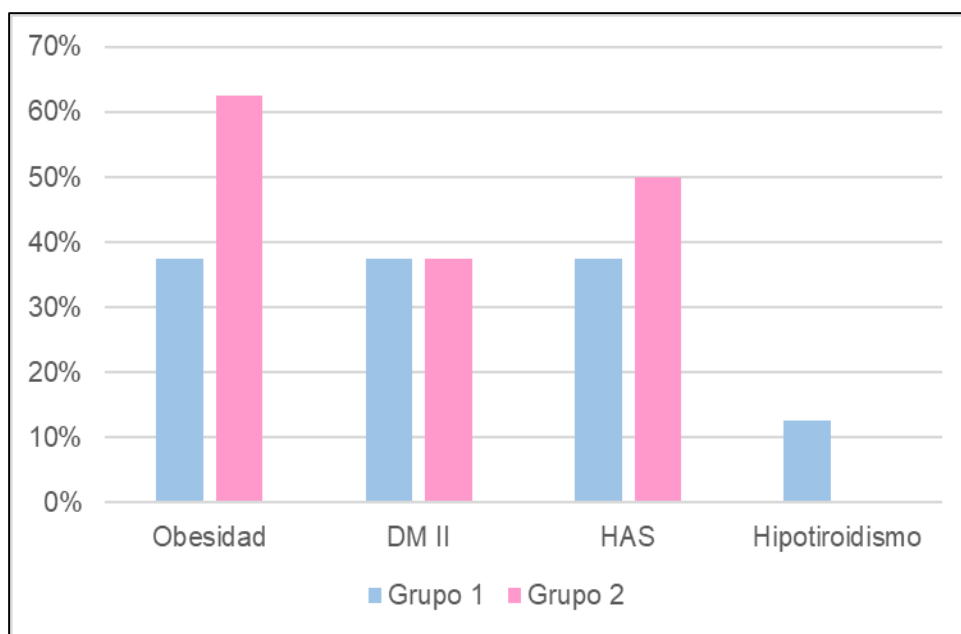
<b>Variables</b>	<b>Grupo 1 (n=20)</b>	<b>Grupo 2 (n=20)</b>	<b>Sig.</b>
Edad (años)	$48.15 \pm 11.12$	$51.90 \pm 10.07$	0.275
Peso (Kilogramos)	$62.75 \pm 12.99$	$64.8 \pm 11.70$	0.603
Comorbilidades (número)	8 (40%)	8 (40%)	1.00
Quimioterapia (número)	17 (85%)	14 (70%)	0.267

Tiempo anestésico (minutos)	153.35±40.48	150.40±33.8	0.804
Dexmedetomidina (Microgramos)	—	□= 64.49±23.73	—

Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

Se identificó que el 40% de todas las pacientes tuvo comorbilidades. En el grupo 1 hubo obesidad, DMII e HAS en 37.5% e hipotiroidismo en 12.5%. En el grupo 2 hubo 62.5% de pacientes con obesidad, 37.5% con DMII y 50% con HAS. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Porcentaje de comorbilidades.

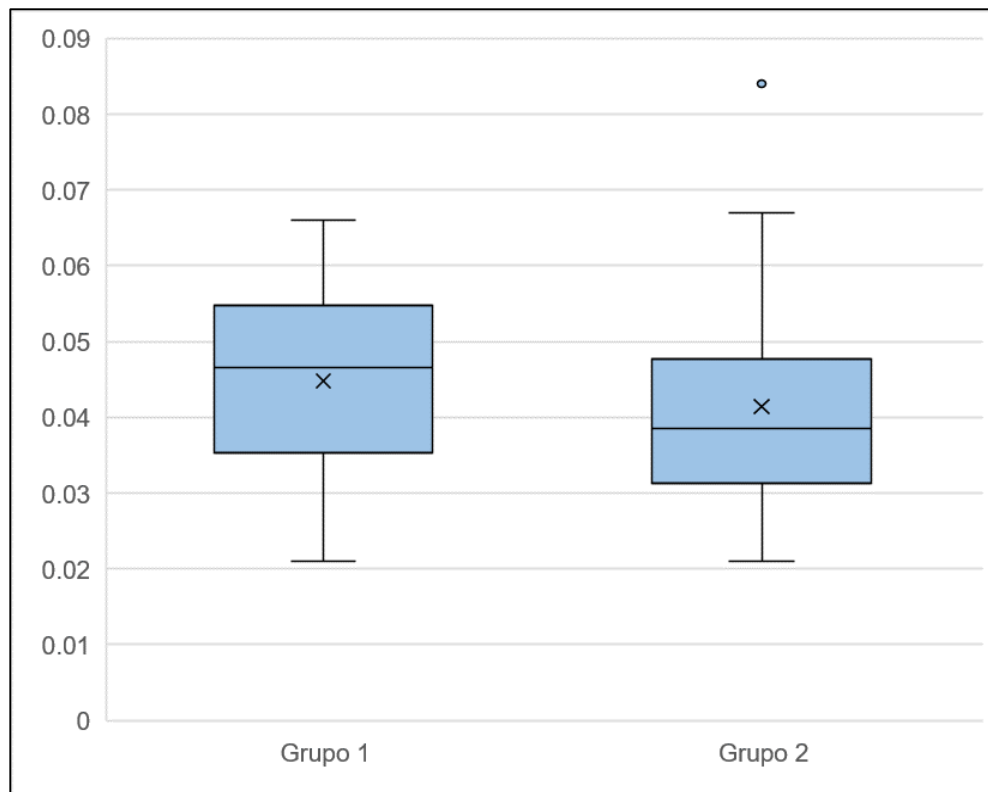


Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

En cuanto a la cantidad total de fentanil administrado en microgramos, el promedio fue de 401±100 para el grupo 1 y 380±81 para el grupo 2, presentando ambos grupos una cantidad mínima administrada de 250 y una cantidad máxima de 650 para el grupo 1 y 550 para el grupo 2 ( $p=0.469$ ) (Gráfica 2).

La tasa final de fentanil para el grupo 1 tuvo un promedio de 0.044±0.012 mcg/kg/min y una tasa de 0.041±0.015 para el grupo 2 ( $p=0.458$ ). (Gráfica 2).

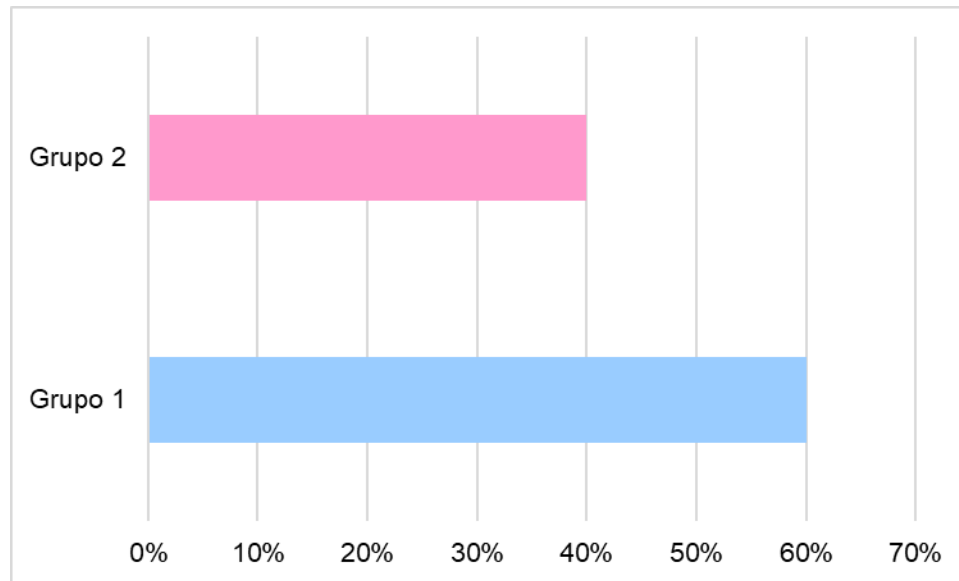
Gráfica 2. Medidas de tendencia central y dispersión de la tasa final de fentanil.



Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

En cuanto al porcentaje de casos con una tasa final mayor al promedio (0.041-0.044), resultó en 60% para el grupo 1 y 40% para el grupo 2. (Gráfica 3)

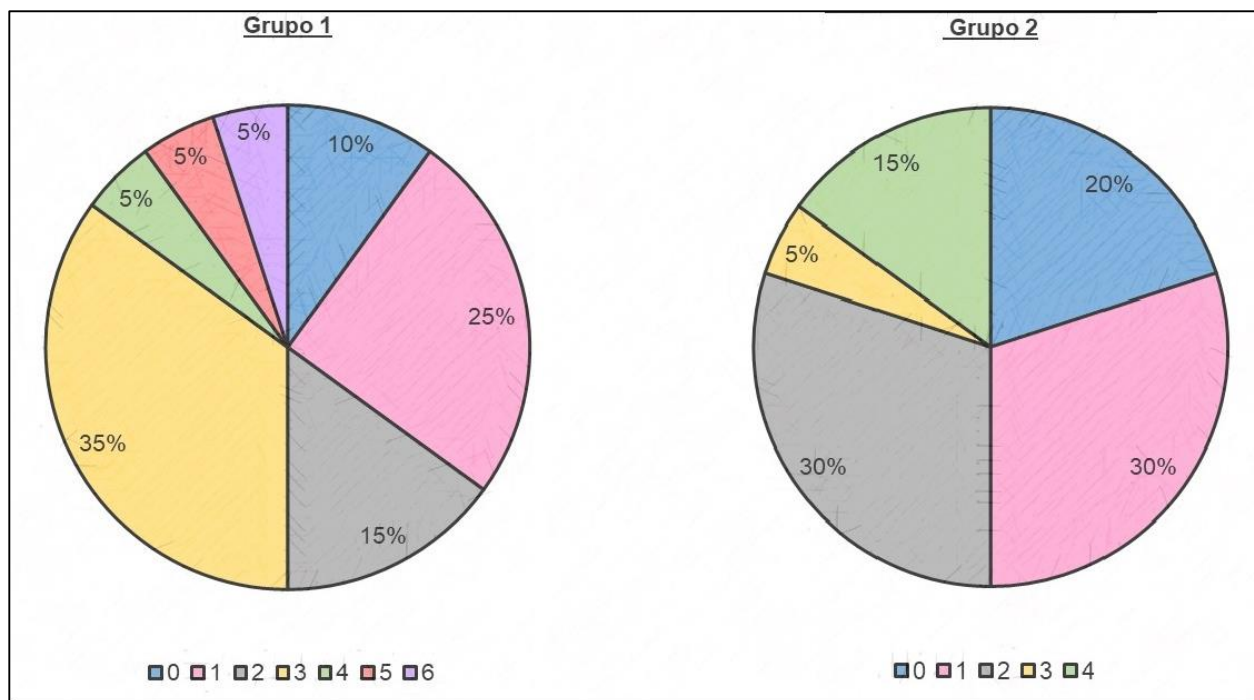
Gráfica 3. Porcentaje de casos con tasa final de fentanil mayor al promedio.



Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

El número de bolos de fentanil para mantenimiento fueron de hasta 6 para el grupo 1 y hasta 4 para el grupo 2. En el grupo 1, la administración de 0, 1 y 2 bolos represento el 50% mientras que en el grupo 2 esta misma cantidad de bolos represento el 80% ( $p=0.133$ ). (Gráfica 4)

Gráfica 4. Porcentaje de promedio de bolos administrados de fentanil.



Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

En cuanto a la presión arterial media promedio, las cifras de inicio fueron de  $88.9 \pm 10.52$  mmHg para el grupo 1 y  $93.3 \pm 7.90$  mmHg para el grupo 2. Las cifras máximas alcanzadas para el grupo 1 fueron de  $82.95 \pm 11.40$  mmHg a los 45 minutos en promedio y para el grupo 2 de  $98.7 \pm 13.24$  a los 51.57 min. Las cifras mínimas alcanzadas fueron  $64.45 \pm 8.28$  mmHg a los 86.5 min. para el grupo 1 y  $61.5 \pm 11.59$  a los 92.65 min. para el grupo 2. Las cifras finales fueron  $80.45 \pm 10.88$  para grupo 1 y  $81.5 \pm 13.28$  para grupo 2.

La frecuencia cardiaca promedio inicial resultó en  $83.65 \pm 13.38$  y  $82.95 \pm 15.89$  para grupo 1 y 2 respectivamente, la frecuencia máxima fue de  $84.8 \pm 14.66$  para grupo 1 y  $84.6 \pm 15.58$  para el grupo 2, sin embargo, el grupo 1 la alcanzo a los 49 min. mientras que el grupo 2 a los 59 min. La frecuencia cardiaca mínima fue de  $62.25 \pm 8$  Lpm a los 72 min. para el grupo 1 y de  $58.4 \pm 8.84$  a los 83 min, para el grupo 2. Finalmente, la frecuencia cardiaca final fue de  $81.55 \pm 11.35$  para el grupo 1 y de  $73.35 \pm 10.15$  para el grupo 2. (Tabla 6)

Tabla 6. Promedios de presión arterial media y frecuencia cardiaca.

<b>TAM PROMEDIO</b>	Inicial	Máxima	Mínima	Final
Grupo 1	$88.9 \pm 10.52$	$82.95 \pm 11.40$	$64.45 \pm 8.28$	$80.45 \pm 10.88$
Grupo 2	$93.3 \pm 7.90$	$98.7 \pm 13.24$	$61.5 \pm 11.59$	$81.5 \pm 13.28$
Sig.	0.143	0.0002	0.360	0.786



<b><u>FC PROMEDIO</u></b>				
Grupo 1	83.65±13.38	84.8±14.66	62.25±8.00	81.55±11.35
Grupo 2	82.95±15.89	84.6±15.58	58.4±8.84	73.35±10.15
Sig.	0.881	0.967	0.157	0.021

Fuente: Formatos de recolección de datos del investigador.

Finalmente, los efectos secundarios se dieron en 20% en el grupo 1 y 30% en el grupo 2; Entre ellos se encontraron: bradicardia (15% para ambos grupos), hipotensión (5% par grupo 1 y 10% para grupo 2) e hipertensión (5% para grupo 2 únicamente).

## IX. DISCUSIÓN

En el análisis de los resultados de la investigación sobre el uso de dexmedetomidina, en pacientes sometidas a mastectomía, para disminuir el consumo de opioides, se estudiaron 40 pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios de selección; en base a los objetivos de este proyecto, se identificó que la edad promedio fue  $48.11 \pm 11.12$  para el grupo 1 y  $51.90 \pm 10.07$  para el grupo 2 ( $p=0.275$ ). Esta significancia estadística aporta información acerca de la homogeneidad entre grupos en cuanto a la variable de edad. Además, estos datos coinciden con la estadística más reciente del programa *Globocan* del año 2018 para cáncer de mama en México, el cual señala, para la incidencia de cáncer de mama, un promedio de edad de 40 a 60 años.(2)

Los porcentajes de comorbilidades fueron relativamente altos, encontrando como principales enfermedades crónico-degenerativas obesidad, DMII e HAS. Estos datos coinciden con la investigación de Mohar N. y cols. donde exponen estas 3 comorbilidades, como las principales asociadas al cáncer de mama. Así mismo, obesidad e hipertensión arterial sistémica, son enfermedades que obtuvieron porcentajes francamente mayores en el grupo de pacientes al que se les administró dexmedetomidina; este hecho pudiera tener gran influencia en los resultados que se expondrán y analizarán más adelante. (33)

El tiempo anestésico es una variable importante para esta investigación debido a que, como muchos anestésicos, la dexmedetomidina es dependiente del tiempo, es decir, su efecto pico aparece después de los 20 minutos, especialmente cuando no se administra dosis de carga y su vida media terminal es de 120 a 210 minutos, como lo indica la investigación de Carrillo Torres O y cols. Por lo tanto, en cirugías muy cortas pueden no alcanzarse a identificar adecuadamente los efectos tanto esperados, como los secundarios de este medicamento.(29)

El tiempo anestésico promedio fue muy similar para ambos grupos, siendo  $153.35 \pm 40.48$  para el grupo 1 y  $150.40 \pm 33.8$  para el grupo dos, estos datos además de mostrar la homogeneidad entre grupos en cuanto a esta variable, coinciden con el tiempo anestésico promedio de 120 min., para mastectomías, reportados durante los 3 años anteriores al estudio, en el HGP, reportados por el servicio de estadística de la misma unidad hospitalaria.(6)

El promedio de dexmedetomidina total administrado fue de  $64.49 \pm 23.73$  mcg/kg/min. correspondiendo a una Cp. De 0.0003 mcg/mL para una dosis de infusión calculada de 0.4 mcg/kg/hr, esta es una dosis intermedia según el estudio de Delgado B. y cols., donde, en la descripción de su método, utilizan cantidades moderadas de diversos agentes como dexmedetomidina calculada a la misma dosis que en este estudio, obteniendo en su investigación la reducción del consumo opioide. El hecho de utilizar otros adyuvantes analgésicos aunados a dexmedetomidina podría generar algunas de las diferencias entre investigaciones en cuanto a los resultados del ahorro opioide.(34)

Las variables analizadas en relación al consumo opioide son similares a las utilizadas en el estudio realizado por Richard Scranton M. y cols. donde describen que, para determinar el ahorro opioide, 3 factores son esenciales: evidenciar adecuada analgesia, por ejemplo, visualizando el patrón hemodinámico, documentando mejoría de efectos adversos de los opioides y disminuyendo la cantidad total de opioide. Para este último fin, este estudio midió la tasa final de fentanil (mcg/kg/min), obteniendo promedio más alto (0.044+0.012) en el grupo 1 (control) y un promedio de tasa menor (0.041+0.015) en el grupo 2 (casos), sin embargo, se obtuvo un valor de  $p=0.458$ . (27)

Hubo resultados similares para los grupos controles en el trabajo de Delgado B. y cols., sobre ahorro opioide con dexmedetomidina donde obtuvieron un consumo de fentanil promedio de 0.048+0.019, (35). Sin embargo, para su grupo de casos, los resultados fueron notablemente más bajos con 0.025+0.012, obteniendo diferencia de 0.023 y esto fue estadísticamente significativo ( $p=0.000$ ).

Las diferencias entre los estudios pueden deberse a que Delgado-Cebreros B. y cols., premedicaron con dexmedetomidina a dosis de 2 mcg/kg de peso en infusión con solución fisiológica de 100 ml por vía intravenosa, 30 minutos antes del procedimiento anestésico; ellos mismos mencionan en su estudio que este, suele ser el método de elección de uso del medicamento cuando se tiene el objetivo de disminuir el consumo opioide.(34)

Un estudio similar a este trabajo, es el de Naik y cols., quienes comparan dexmedetomidina contra placebo en pacientes sometidos a cirugía espinal. En su estudio, utilizan una infusión de dexmedetomidina a 0.5 µg/kg/h y se administran fentanil basados en la clínica y en signos hemodinámicos sugestivos de nocicepción. Ellos reportan fallo para demostrar una diferencia estadísticamente significativa, a pesar de esto, los autores encontraron una modesta pero notable reducción intraoperatoria del consumo opioide.

Una de las causas por las cuales en ambos estudios se encontrará reducción no significativa, pudiera ser, como se menciona previamente, la administración de fentanil basada en clínica y signos hemodinámicos, ya que, aunque es una práctica muy común, no permite al investigador un adecuado control de grupos ya que estas variables pueden verse afectadas por diversas causas además de la nocicepción.(35)

Un resultado llamativo es el porcentaje de casos con una tasa final de fentanil mayor al promedio (0.041-0.044), la cual resultó mucho más alta (60%) para el grupo 1 que para el grupo 2 (45%). ( $p=0.216$ ). En otras palabras, se puede analizar que, aunque ambos grupos tuvieron promedios sin grandes diferencias, en el grupo en el que no se utilizó dexmedetomidina hubo 15 % más de casos por arriba de ese promedio, mismo que podría reflejar un aumento mucho mayor si el número de casos también fuera mayor.

Un dato a resaltar es la comparación entre grupos en cuanto al número de bolos de mantenimiento de fentanil administrados que, en general, fue mayor para el grupo sin dexmedetomidina. A este grupo se le

llegaron a administrar un máximo de hasta 6 dosis de fentanil. Además, únicamente el 10% tuvo una cantidad de cero dosis y 50% de su total se mantuvo con 0, 1 y 2 bolos.

Por el contrario, para el grupo con dexmedetomidina, se administró un número máximo de 4 dosis y obtuvo el doble de porcentaje de casos en los que no se haya dado ningún bolo de mantenimiento, finalmente, a diferencia del otro grupo, 50% del total se mantuvo solo con 0 y 1 dosis. Es decir, se evidencia que en el grupo con dexmedetomidina es necesaria menor cantidad de dosis para mantenimiento analgésico; al igual que en el estudio de Li Wang y cols., donde administran dexmedetomidina en pacientes sometidas a cirugía ginecológica por laparoscopia obteniendo como resultado la falta de requerimiento alguno de analgesia de rescate.(36)

Este hecho puede deberse a la prolongación del tiempo de administración de la primera dosis de analgesia de mantenimiento que, aunque no fue objetivo de medición de este estudio, numerosas investigaciones previas lo reportado, como la de Kateryna Bielka y cols., en el que utilizan 0.5 µg/kg/h de dexmedetomidina en infusión desde la inducción anestésica, hasta el momento de la extubación y obtienen como resultado significativa prolongación del tiempo del uso de analgesia de rescate ( $p = 0.001$ ). (28)

Esto se relaciona también con los resultados de Chaoliang tang y cols., en su estudio de ahorro opiode con dexmedetomidina, donde el requerimiento de la primera dosis de analgesia posterior a inducción se retrasó hasta en un 53% en pacientes con dexmedetomidina intravenosa, haciendo que el número de dosis total se redujera similarmente a esta investigación.(37)

En cuanto al análisis de las variables hemodinámicas, el promedio de TAM resultó con cifras de inicio, mínima y final muy similares ( $p > 0.05$ ), siendo el promedio de TAM mínima más baja para el grupo 2 como reporta también el resultado de la investigación de Rajan, Shobana y cols., En que asocian el uso de dexmedetomidina a la reducción postoperatoria de la TAM obteniendo los siguientes resultados, ( $88 \pm 12$  vs.  $98 \pm 11$  mm Hg), para el grupo con y sin la infusión de dexmedetomidina respectivamente ( $p < 0.001$ ). (37)

En este estudio, las cifras máximas tuvieron valores más altos para el grupo de casos ( $p = 0.0002$ ). Esto se relaciona con lo que plantea Bradley Reel y cols., en su estudio, sobre el pico de hipertensión transitoria que puede alcanzarse tanto con dosis de carga, como sin ella al iniciar una infusión de dexmedetomidina.(30)

El promedio de frecuencia cardiaca final obtuvo un valor más bajo para el grupo con dexmedetomidina ( $p = 0.021$ ); al igual que en la investigación de Delgado B. y cols., quienes obtuvieron para esta misma variable, un valor similar ( $p = 0.033$ ). (34) Estos resultados son esperados y pueden deberse tanto a uno de los efectos secundarios del medicamento en estudio que es bradicardia, como al mejor control de dolor, principal causante de taquicardia posoperatoria. Además, los datos anteriores coinciden con lo dicho por Carrillo Torres o. y cols. sobre la estabilidad hemodinámica que este medicamento presenta.(29)

Finalmente, los efectos secundarios, obtuvieron un 10 % más en el grupo 2, con un 30%; asimismo, los porcentajes más significativos fueron para bradicardia e hipotensión con 15 y 10 % respectivamente, al igual que en el estudio de Li Wang y cols., en donde asocian el uso de dexmedetomidina con aumento de 3.7 veces los efectos secundarios de bradicardia e hipotensión. (36)

## **X. CONCLUSIONES**

En conclusión, los grupos fueron bastante homogéneos en cuanto a características generales y hubo notables diferencias en el análisis entre grupos, no solo en cuanto al consumo total de opioide, si no, que también en relación a otras variables como el patrón de consumo entre grupos, las variables hemodinámicas y los efectos secundarios.

A pesar de los resultados anteriores, los datos no resultaron ser estadísticamente significativos. Esto quiere decir que, aunque hubo diferencias, con tendencia a la disminución de consumo opioide en el grupo con dexmedetomidina, el análisis de las muestras no reportó que fueran suficientes para comprobar la significancia estadística.

Lo anterior puede deberse a múltiples factores como el tamaño de la muestra, la dosis intermedia utilizada de dexmedetomidina y el uso de este medicamento durante el transoperatorio, sin una dosis de premedicación.

Otros factores importantes que pudieron influir en los resultados pueden ser la diferencia entre grupos en cuanto a porcentajes de comorbilidades, la utilización de adyuvantes analgésicos y sobre todo la administración de fentanil basada en clínica y signos hemodinámicos. Desafortunadamente cada uno de estos factores tiene el potencial de influir en los resultados obtenidos y controlarlos plenamente puede resultar ser un gran reto. No obstante, esta investigación continúa presentando análisis y resultados de gran valor científico y académico con la capacidad de cimentar futuras investigaciones de la misma índole.

### **A. LIMITANTES DEL ESTUDIO**

En el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” el departamento de estadística reportó 122 cirugías de mama en un transcurso de 3 años, por lo anterior se puede inferir que en un año se realiza un aproximado de 40 cirugías de mama dentro de las que se incluye la mastectomía como la principal, esto quiere decir que al año se realizan menos de 40 mastectomías en esta unidad, lo que, para esta investigación, generó un tamaño de muestra relativamente pequeño, limitando el análisis estadístico.

Otras limitantes de gran peso fueron la asignación arbitraria del medicamento, por disposición del mismo y del operador y el investigador, la escasez de equipo de línea arterial para monitorización continua de presión arterial y el no contar con monitorización continua en la unidad de recuperación postanestésica.

## **B. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES**

En investigaciones futuras similares, en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” se deberá aumentar el tamaño de muestra prolongando el tiempo de recolección de datos.

En cuanto al uso de dexmedetomidina, se recomendaría analizar dosis de premedicación y/o dosis más altas de la infusión de dicho medicamento, durante el transanestésico.

También sería importante tener un control diferente de la administración de fentanil durante el transanestésico. Y finalmente, monitorizar la presión arterial de manera invasiva durante el acto quirúrgico y contar con monitorización continua en el área de recuperación postanestésica.

## **C. APLICACIONES**

El Hospital General de Puebla cuenta con una unidad de oncología que frecuentemente deriva pacientes al servicio de cirugía y anestesiología, este rubro de pacientes, usualmente presentan retos al manejo anestésico por diversos motivos y es deber del anesthesiologo individualizar cada caso y brindar el mejor tratamiento posible, que en el caso de esta investigación es el uso de el analgésico adyuvante dexmedetomidina, la que permite tener mejores resultados postoperatorios.

La falta de un abordaje anestésico integral y medidas exhaustivas para el control del dolor trans y posoperatorio, en pacientes oncológicos puede conllevar a un pronóstico sombrío para los pacientes y mayores retos para los médicos anesthesiologos responsables.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

1. R.S. S. Neuroanatomía clínica 8° ed2019.
2. Aldrete JA. Texto de anestesiología teórico-práctica. 2° ed. México2004.
3. Alejandro Mohar NR, \* Cynthia Villarreal-Garza, \*\*, Juan Enrique Bargalló-Rocha, \*\*\* Claudia Arce-Salinas, \*\*\* Fernando Lara-Medina. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular. Revista mexicana de Mastología. 2015;5(1):6-11.
4. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. Med Clin North Am. 2007;91(2):199-211.
5. DGIS Sds-. CUBO CONSOLIDADO DE SINBA Y PLIISA SIS 2019 Y 2018 [
6. Navarro" DdedHGdPEV. Estadística de cirugía de mama 2016 a 2018.
7. Sierra G, García AS. Cirugía de La Mama: Arán Ediciones; 2006.
8. Al Troudy El Troudi M, Duque LV, Duque Ortiz JD, Angulo B, Portilla J, Ramirez Daza DJ. Mastectomía radical con reconstrucción inmediata en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, período junio 2012-abril 2015. Revista Chilena de Cirugía. 2017;69(3):234-46.
9. Maier WP, Leber D, Rosemond GP, Goldman LI, Tyson RR. The technique of modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet. 1977;145(1):68-74.
10. Cunchillos FD. CIRUGÍA DE LA MAMA. Ediciones A, editor. España2017.
11. Kalahan P. Inervación de la mama: SlidePlayer; [Available from: <https://slideplayer.es/slide/10624280/35/images/32/INERVACION+DE+LA+MAMA.jpg>.
12. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick. Clinical Anesthesiology. 5th ed. United States2013.
13. ARCO JD. Fisiopatología, clasiicación y tratamiento farmacológico. Farmacia profesional. 2015;29:36-43.
14. Yun Guan SNR. Wide-Dynamic-Range Neurons Are Heterogeneous in Windup Responsiveness to Changes in Stimulus Intensity and Isoflurane Anesthesia Level in Mice. Journal of Neuroscience Research. 2010.
15. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. Pain. 2017;158 Suppl 1:S50-S4.
16. Westbrook AJ, Buggy DJ. Anaesthesia for breast surgery. BJA CEPD Reviews. 2003;3(5):151-4.
17. Ortiz PL. El ABC de la anestesia México, D.F.: Alfil; 2011 Enero de 2011.
18. Brownstein MJ. <A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors.pdf>. Proc Natl Acad Sci USA. June, 1993;90:5391-3.
19. Bandyopadhyay S. An 8,000-year History of Use and Abuse of Opium and Opioids: How That Matters For A Successful Control Of The Epidemic ? (P4.9-055). Neurology. 2019;92(15 Supplement):P4.9-055.
20. Jose-Manuel L. OPIÁCEOS, RELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA QUÍMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA Info-Farmacia.com19 may. 2018 [Available from: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/>.
21. Pathan H. <Basic opioid pharmacology, an update.pdf>. British Journal of Pain. 2012;6(1):11-6.
22. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. British journal of pain. 2012;6(1):11-6.
23. Moyano J, Aguirre L. Opioids in the immune system: from experimental studies to clinical practice. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992). 2019;65(2):262-9.
24. Tang C, Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. J Pain Res. 2017;10:1899-904.

25. Aguirre L. Opioids in the immune system: from experimental studies to clinical practice. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:262-9.
26. Siu EY, Moon TS. Opioid-free and opioid-sparing anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2020;58(2):34-41.
27. Richard Scranton M, MPH. Methodologies for Determining Opioid Sparing in Acute Pain Models: Pacira Pharmaceuticals; 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/media/121206/download>].
28. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):44-.
29. Carrillo-Torres O. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014;37(1):27-34.
30. Maani2. BRCV. Dexmedetomidine. *StatPearls*. 2019.
31. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2019;72(4):: 323-30.
32. Kundra S, Taneja S, Choudhary AK, Katyal S, Garg I, Roy R. Effect of a low-dose dexmedetomidine infusion on intraoperative hemodynamics, anesthetic requirements and recovery profile in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(2):248-53.
33. Mohar A RN, Villarreal-Garza C, et al. . Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular. *Rev Mex Mastol*. 2015;5(1):6-11.
34. CEBREROS-DELGADO B V-CJ, HERNÁNDEZ-LAZCANO MRO. Dexmedetomidina como Premedicación para Disminuir el Consumo de Opioides Durante la Anestesia General Balanceada en Colecistectomía Laparoscópica. *Arch Salud Sin*. 2011;5(3):71-5.
35. Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, Fernández L, Cederholm SK, McMurry TL, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain After Major Spine Surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2016;122(5):1646-53.
36. Wang X, Liu W, Xu Z, Wang F, Zhang C, Wang B, et al. Effect of Dexmedetomidine Alone for Intravenous Patient-Controlled Analgesia After Gynecological Laparoscopic Surgery: A Consort-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine*. 2016;95(19):e3639.
37. Rajan S, Hutcherson M, Sessler D, Kurz A, Yang D, Ghobrial M, et al. The Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl on Hemodynamic Stability and Analgesic Requirement After Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2015;28.



## XII. ANEXOS

### A. INSTRUCTIVOS

Se realizó la recopilación de información mediante registros y notas médicas por parte del servicio de anestesiología. Esta información fue vertida en la base de datos.

### B. DEFINICIONES OPERACIONALES

<u>Nombre</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Escala de medición</u>	<u>Medición</u>
<u>Edad</u>	Tiempo que una persona ha vivido.	Rango de edad de 30 a 65 años	Cuantitativa	Razón	Años
<u>Peso</u>	Medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo	Cuantitativa	Razón	Kg
<u>Índice de masa corporal</u>	Cálculo basado en peso y estatura, indicador de grasa corporal.	Normal de 18.5 a 29.9	Cuantitativa	Razón	Kg/m <sup>2</sup>
<u>Comorbilidad</u>	2 o más enfermedades que ocurren en la misma persona	2 o más enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativa	Nominal	Si/No
<u>Quimioterapia</u>	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas	Cualitativa	Nominal	Si/No
<u>Tiempo anestésico</u>	Intervalo de tiempo entre inducción y emersión.	Intervalo de tiempo entre inducción y emersión	Cuantitativa	Razón	Minutos

<b><u>Dosis total de fentanil</u></b>	Fentanil administrada durante el tiempo anestésico.	Fentanil administrado durante el tiempo anestésico	Cuantitativa	Razón	Microgramos
<b><u>Tasa final de fentanil</u></b>	Cantidad de fentanil que circula por la sangre al término de la anestésica.	Dosis total de Fentanil / kg / hr	Cuantitativa	Razón	Mcg/kg/hr
<b><u>Dosis de fentanil de mantenimiento</u></b>	Bolos administrados de fentanil durante el tiempo anestésico.	Bolos en microgramos	Cuantitativa	Razón	Número
<b><u>Tensión arterial media</u></b>	Presión promedio en un ciclo cardiaco completo.	$(Ps+(Pd \times 2))/3$	Cuantitativa	Razón	mmHg
<b><u>Frecuencia cardiaca</u></b>	Número de contracciones cardiacas por unidad de tiempo.	Número de pulsaciones por minuto	Cuantitativa	Razón	Latido/minuto

## C. IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

### 1. TÍTULO

USO DE DEXMETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE OPIOIDES.

### 2. NOMBRE DEL TESISISTA

Ana Haydeé Guerra Salas.

### 3. ADSCRIPCIÓN DEL TESISISTA

#### A. UNIDAD

Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”

#### B. DEPARTAMENTO

Anestesiología

#### C. SERVICIO

Anestesiología general.

### 4. SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. INSTITUCIÓN

B. Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”

#### C. UNIDAD

Anestesiología

#### D. DEPARTAMENTO/SERVICIO

Anestesiología general.

