

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA EXTENSIÓN VALERA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. PEDRO EMILIO CARRILLO”**  
**POSTGRADO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGÍA.**

**REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS CON HIDROCODONA/ACETAMINOFÉN**  
**ORAL COMO PREMEDICACIÓN EN ANESTESIA GENERAL PARA**  
**COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Autor:**

Dr. Alberto Giraldo Borja

Tutor: Dra. Dorys Vergel

Co-tutor: Dr. Jonny J. Alvarado

Asesor Metodológico: Dra. Laura Vázquez.

Valera, 2020

**REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS CON HIDROCODONA/ACETAMINOFÉN  
ORAL COMO PREMEDICACIÓN EN ANESTESIA GENERAL PARA  
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO  
ALBERTO GIRALDO BORJA, CI E- 84.606.922, ANTE EL CONSEJO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO  
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
ANESTESIOLOGÍA**

**AUTOR:**

Alberto Giraldo Borja.

Médico.

Médico Residente del 3er. año del Postgrado de Anestesiología.

Facultad de Medicina Extensión Valera. Universidad de Los Andes.

Valera, Estado Trujillo. Venezuela.

**TUTOR:**

Dra. Dorys Virginia Vergel

Médico Cirujano. Universidad del Zulia

Especialista en Anestesiología. Universidad del Zulia

Especialista en Anestesiología adjunto al servicio de Anestesiología del Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo”. Valera

Profesora de la Universidad de Los Andes. Venezuela

**CO-TUTOR:**

Dr. Jonny Jairo Alvarado Estrada

Médico Cirujano – Universidad de Los Andes

Médico Especialista en Anestesiología – Universidad del Zulia

Especialista adjunto al servicio de Anestesiología. Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo”. Valera

Jefe del Postgrado de Anestesiología. Universidad de los Andes. – Extensión Valera

Profesor adjunto Universidad de los Andes. Venezuela

**ASESOR METODOLÓGICO:**

Dra. Laura Vásquez

Médico Cirujano- Universidad de los Andes

Licenciada con especialidad en Metodología de la Investigación. Universidad de los Andes.

Magíster en farmacología en la Universidad de los Andes, Extensión Valera. Docente de pre y postgrado de farmacología.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional.

A mis hermana, por compartir momentos significativos conmigo y por estar dispuestos a ayudarme en cualquier momento.

A mi hija, porque la amo infinitamente por su paciencia y estar conmigo en todo momento.

A la Universidad De Los Andes y al Hospital “Dr. Pedro Emilio Carrillo”.

Al curso de Postgrado Anestesiología De La Universidad De Los Andes.

Al Dr. Jonny Jairo Alvarado Estrada, Dra. Doris Vergel y Dra. Laura Vázquez, quienes guiaron mis pasos en la elaboración de esta tesis.

## INDICE DE CONTENIDO

Introducción.....	9
Formulación y delimitación del problema.....	9
Justificación e importancia .....	11
Antecedentes .....	12
Marco teórico.....	16
Opioides.....	16
Hidrocodona.....	20
Acetaminofén.....	23
Objetivo general.....	26
Objetivos específicos .....	26
Metodología.....	27
Tipo y modelo de investigaci3n .....	27
Poblaci3n y muestra.....	27
Criterios de inclusi3n y exclusi3n.....	27-28
Sistema de variables.....	28
Materiales .....	29
Procedimiento.....	30
T3cnica e instrumento de recolecci3n de datos .....	32
Confiabilidad del instrumento .....	32

Análisis estadísticos.....	33
Resultados.....	33
Discusión .....	41
Conclusiones y recomendaciones.....	46
Bibliografía.....	48

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características epidemiológicas y condición preoperatoria de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....	37
Tabla 2. Parámetros hemodinámicos: Tensión arterial sistólica (TAS) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....	37
Tabla 2.1. . Parámetros hemodinámicos: Tensión Arterial Diastólica (TAD) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....	38
Tabla 2.2 Parámetros hemodinámicos: Tensión Arterial Media (TAM) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.....	38
Tabla 2.3 Parámetros hemodinámicos: frecuencia cardiaca de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.	39
Tabla 2.4 Parámetros hemodinámicos: saturación de Oxígeno de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....	39
Tabla 3. Valor del dial (volumen %) durante el transoperatorio en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....	40

Tabla 4. Uso de fentanilo adicional durante el transoperatorio en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia. ....40

Tabla 5. Tiempo del despertar en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral. ....41

Tabla 6. Efectos adversos de la combinación hidrocodona/ acetaminofén oral. ....41

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos .....	55
Anexo 2. Consentimiento informado del paciente .....	56
Anexo 3. Validación del Instrumento .....	57

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

### REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS CON HIDROCODONA/ACETAMINOFÉN ORAL COMO PREMEDICACIÓN EN ANESTESIA GENERAL PARA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

**Autor:** Dr. Alberto Giraldo Borja; **Tutor:** Dra. Dorys Vergel; **Co-tutor:** Dr. Jonny J. Alvarado; **Asesor Metodológico:** Dra. Laura Vázquez.

**Objetivo:** Determinar los requerimientos anestésicos con hidrocodona/acetaminofén oral como premedicación en anestesia general para colecistectomía laparoscópica. **Métodos:** investigación descriptiva y observacional, con diseño de tipo prospectivo, longitudinal, conformada por un grupo de 40 pacientes en edades comprendidas entre 18 y 60 años sometidos a cirugía electiva que cumplieron con los criterios de inclusión; se administró premedicación 45 minutos antes de ingresar al quirófano una tableta de hidrocodona/acetaminofén con 2ml de agua. **Resultados:** los parámetros hemodinámicos no generaron ningún tipo de repercusión clínica; el DIAL fue disminuyendo durante el procedimiento, el uso del fentanilo disminuyó, el tiempo del despertar de los pacientes con un promedio de 6,77 min; no se encontró asociación significativa entre los efectos adversos reportados y los grupos de edad ( $p$  0,673; 0,877 y 0,592). **Conclusiones:** las variables hemodinámicas se observó una disminución significativa de la presión arterial y la frecuencia cardíaca que no repercutió sobre la hemodinámica del paciente; observándose adicionalmente una disminución de la respuesta hemodinámica al realizar la técnica laringoscopia. El uso del dial, isoflurano, se observó una disminución durante el procedimiento. Se redujo la dosis de fentanilo durante el transoperatorio (solo 15% de los pacientes requirió fentanilo). Adicionalmente, en el postoperatorio los pacientes se mantuvieron sin necesidad de analgesia oral por más de cuatro horas. El tiempo del despertar en los pacientes sometidos al estudio resultó  $6,77 \pm 1,42$  mn revirtiéndose exitosamente. Los efectos adversos observados debilidad, prurito y somnolencia no repercutieron sobre la estabilidad del paciente ni se asociaron significativamente a los grupos de edad evaluados.

**Palabra Clave:** hidrocodona/acetaminofén, premedicación, anestesia general, colecistectomía laparoscópica

UNIVERSITY OF THE ANDES

ORAL HYDROCODONE/ACETAMINOPHEN ANESTHETIC REQUIREMENTS AS PREMEDICATION IN GENERAL ANESTHESIA FOR LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

**Author:** Dr. Alberto Giraldo Borja; **Tutor:** Dr. Dorys Vergel; **Co-tutor:** Dr. Jonny J. Alvarado; **Methodological Advisor:** Dr. Laura Vázquez.

**Objective:** To determine the anesthetic requirements with oral hydrocodone/acetaminophen as a premedication in general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** Descriptive and observational research, with a prospective, longitudinal design, consisting of a group of 40 patients aged 18 to 60 years who underwent elective surgery and met the inclusion criteria; premedication was administered 45 minutes before entering the operating room with a hydrocodone/acetaminophen tablet with 2ml of water. **Results:** hemodynamic parameters did not generate any kind of clinical repercussion; the DIAL decreased during the procedure, the use of fentanyl decreased, the time of awakening of patients was reduced with an average of 6.77 min; no significant association was found between reported adverse effects and age groups (p 0.673; 0.877 and 0.592). **Conclusions:** the hemodynamic variables showed a significant decrease in blood pressure and heart rate that did not have an impact on the patient's hemodynamics; additionally, a decrease in hemodynamic response was observed when the laryngoscopy technique was performed. The use of the dial, isoflurane, was observed to decrease during the procedure. The dose of fentanyl was reduced during the transoperative period (only 15% of the patients required fentanyl). Additionally, in the postoperative period, patients remained without oral analgesia for more than four hours. The time of awakening in the patients submitted to the study was  $6.77 + 1.42$  mn reversing successfully. The adverse effects observed weakness, itching and drowsiness did not affect the patient's stability nor were they significantly associated to the age groups evaluated.

**Keywords:** hydrocodone/acetaminophen, premedication, general anesthesia, laparoscopic cholecystectomy

## INTRODUCCIÓN

### Formulación y delimitación del problema

La cirugía laparoscópica ha producido una revolución quirúrgica, muy significativa en la medicina moderna, el espectro de la cirugía laparoscópica se ha extendido desde la simple cirugía abdominal hasta la cirugía torácica compleja, siendo el procedimiento laparoscópico más utilizado en el mundo la colecistectomía, lo que a su vez la ha convertido en una especialidad desafiante para la anestesiología. <sup>(1,2)</sup>

La colecistectomía laparoscópica es una técnica quirúrgica que genera dolor por mecanismos principales, como presencia de gas a presión a nivel peritoneal, manipulación y/o resección visceral, y, la injuria a nivel de la pared abdominal producida por la introducción del instrumental quirúrgico, en el período postoperatorio, al extraerse la mayor parte del gas intraperitoneal, se reduce significativamente o desaparece este factor como causa de dolor, pudiendo persistir los otros dos factores mencionados debido a la liberación de factores algésicos locales y sistémicos. <sup>(3)</sup> Es habitual el manejo del dolor preoperatorio en la cirugía laparoscópica mediante el uso de opioides asociado o no a antiinflamatorios no esteroideos.

Se conocen como analgésicos opiáceos los fármacos cuya acción analgésica se produce gracias a su interacción con los receptores opioides de las neuronas del sistema nervioso central, que además de utilizarse para aliviar el dolor, tienen otros usos, como es, en anestesia, junto con el anestésico y un bloqueante neuromuscular, o para conseguir analgesia, sedación y supresión de la respiración autónoma en el tratamiento de los pacientes sometidos a ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos. <sup>(4)</sup>

La hidrocodona se usa actualmente en el tratamiento del dolor, pero los riesgos relacionados con su abuso y mal uso plantean un problema creciente para la salud. <sup>(3)</sup> Es un agonista  $\mu$ -opioide metabolizado predominantemente al producto O-desmetilado hidromorfona y al producto N-desmetilado norhidrocodona. <sup>(5)</sup> En particular, la hidrocodona se ha comercializado en combinación con diferentes dosis de acetaminofén para aumentar la analgesia y simultáneamente para inducir la reducción de la ingesta de hidrocodona debido a los efectos secundarios que esta presenta y del acetaminofén, del cual es conocido que en dosis excesivas es la causa principal de insuficiencia hepática aguda en el mundo desarrollado. <sup>(6)</sup>

Los medicamentos basados en la asociación de hidrocodona/acetaminofén liberados con el objetivo de mejorar los efectos analgésicos y al mismo tiempo reducir la dosis de hidrocodona, causaron abuso y adicción predominantemente en los jóvenes. Para combatirlo este fenómeno, se autorizaron formulaciones disuasorias del abuso de los productos opioides de acción prolongada ER, sin embargo, estas formas disuasorias siguen siendo abusadas por vía oral. Diferentes estudios clínicos sugieren que las formulaciones de hidrocodona ER disuasorias del abuso pueden ser efectivas y se toleran bien en el tratamiento del dolor lumbar crónico. Igualmente, sobre la evidencia de la efectividad analgésica de la hidrocodona ER en otros síndromes de dolor crónico y dolor crónico neuropático, no canceroso, se demostró en estudios abiertos no controlados tener efectos positivos, sin embargo, debe estudiarse más para evaluar la fuerza real de los resultados. <sup>(6)</sup>

La combinación de estos dos medicamentos, no se encuentra dentro de los listados básicos de medicamentos esenciales de la OMS. <sup>(5)</sup> Pero, su combinación ha sido autorizada en los Estados Unidos con diferentes cantidades de acetaminofén (200, 325, 400, 500, 650 o 750

mg) con presencia de hidrocodona en las tabletas de 2,5, 5, 7,5 o 10 mg, con intervalo de dosificación de 4 a 6 h <sup>(6)</sup>

Siendo la hidrocodona un analgésico opiáceo y antitusivo, se cree que está relacionado con la presencia de receptores opiáceos en el sistema nervioso central y se usa solamente para tratar a personas que se espera que necesiten medicamento para aliviar el dolor fuerte todo el tiempo durante un período prolongado. Por otro lado, el acetaminofén es un analgésico y antipirético no opiáceo. La combinación de hidrocodona y acetaminofén es una tecnología en salud (medicamento), usado para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo por tiempo prolongado <sup>(7)</sup> El uso de este medicamento, disminuiría la cantidad de medicamento a ser suministrado para aliviar el dolor del paciente que será sometido a colecistectomía laparoscópica.

En el Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo” de la ciudad de Valera, siendo un hospital de referencia del Estado Trujillo, y de algunos poblados vecinos de los Estados Mérida y Zulia, desde donde acuden pacientes que requieren colecistectomía laparoscópica, es importante determinar los requerimientos anestésicos con el uso de hidrocodona/acetaminofén oral como premedicación en colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendido febrero y agosto año 2020, por ser una novedosa forma de controlar el dolor, y los medicamentos son accesibles.

### **Justificación e importancia**

El analgésico opiáceo comúnmente usado es el fentanilo, sin embargo, en el Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo” la accesibilidad al mismo presenta problemas, pues en algunas oportunidades el medicamento no está disponible, la cantidad de

medicamento a utilizar para mantener sin dolor al paciente es bastante alta, es de interés conocer los requerimientos anestésicos con el uso de hidrocodona/acetaminofén oral el cual está disponible en la institución, así como también, los diferentes insumos y materiales para realizar el estudio. Igualmente, el personal idóneo para realizar el procedimiento, suficientes pacientes programados para colecistectomía laparoscópica, se tomaron en cuenta los factores necesarios para que la investigación se realizara en el periodo correspondiente, sin mayores contratiempos. La investigación para determinar los requerimientos anestésicos con el uso de hidrocodona/acetaminofén oral en colecistectomía laparoscópica, es factible.

### **Antecedentes**

Pan, Qi, Wen, and Chen en el 2018, en su trabajo de investigación evaluaron la hipótesis de que la titulación de morfina intravenosa proporciona una analgesia superior a la hidrocodona / acetaminofén oral para pacientes con fractura desplazada de las extremidades inferiores en un entorno del departamento de emergencias (DE). Se realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado de pacientes en DE que sufren dolor agudo por fractura desplazada de las extremidades inferiores con un total de 206 participantes incluidos. Después de la aplicación de los criterios de exclusión, la cohorte comprendió 166 pacientes, 85 de los cuales fueron asignados aleatoriamente al grupo de hidrocodona / acetaminofén oral (5 mg / 500 mg) y 81 al grupo de titulación de morfina intravenosa (cada 5 minutos en incrementos de 3 mg). El resultado principal fue la escala analógica visual (VAS) en diferentes puntos de tiempo después de la administración de la primera dosis de analgésico. Los resultados secundarios incluyeron el cambio de VAS durante la operación de tracción esquelética y los eventos adversos a corto plazo. Se demostró que el VSA inicial de los

participantes fue similar al inicio al llegar al servicio de urgencias ( $P = 0,2582$ ). En los puntos temporales de 5, 15, 30 minutos después de la primera dosis de analgésico administrado, el grupo de titulación de morfina intravenosa exhibió una mayor reducción de VAS en comparación con el grupo de hidrocodona / acetaminofén oral ( $P < 0,01$ ). Las diferencias entre los 2 grupos no fueron estadísticamente significativas a la 1 h o posteriormente. La incidencia de eventos adversos a corto plazo fue similar entre los 2 grupos, pero la sedación, cuya incidencia en el grupo de la morfina aumentó notablemente, no puede atribuirse arbitrariamente a eventos adversos. Se concluyó que, en comparación con la hidrocodona / acetaminofén oral, la titulación de morfina intravenosa proporcionó un alivio del dolor rápido y suficiente y eventos adversos equivalentes a corto plazo para pacientes con fractura desplazada de las extremidades inferiores en un entorno de DE. <sup>(8)</sup>

Micks, Edelman, Renner, Fu, Lambert, Bednarek, Nichols, Beckley y Jensen en el 2012, realizaron el estudio Hidrocodona-acetaminofén para el control del dolor en el aborto quirúrgico en el primer trimestre: un ensayo controlado aleatorio. El objetivo fue estimar el efecto de la hidrocodona-acetaminofén en la percepción del dolor del paciente durante el aborto quirúrgico en el primer trimestre. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Las pacientes (antes de las 11 semanas de gestación) recibieron premedicación estándar (ibuprofeno y lorazepam) y un bloqueo paracervical con la adición de 10 mg de hidrocodona y 650 mg de acetaminofén o placebo 45-90 minutos antes del aborto quirúrgico. Se calculó un tamaño de muestra de 120; los resultados obtenidos son que no hay diferencias significativas en la demografía o el dolor basal entre los grupos. No hubo diferencias en las puntuaciones de dolor entre las pacientes que recibieron hidrocodona-acetaminofén en comparación con placebo durante la aspiración uterina (65,7

mm en comparación con 63,2 mm,  $p = 0,59$ ) u otros puntos de tiempo de procedimiento. No hubo diferencias en la satisfacción o la necesidad de analgésicos adicionales. Los pacientes que recibieron hidrocodona-acetaminofén tuvieron más náuseas postoperatorias que los que recibieron placebo ( $P = 0,03$ ) cuando controlaron las náuseas basales. No se observaron eventos adversos relacionados con la medicación. En conclusión, la hidrocodona-acetaminofén no disminuye el dolor durante el aborto en el primer trimestre y puede aumentar las náuseas postoperatorias. <sup>(9)</sup>

Gimbel, Brugger, Zhao, Verbur y Geis en el 2001 realizaron la investigación eficacia y tolerabilidad de celecoxib versus hidrocodona / acetaminofén en el tratamiento del dolor después de la cirugía ortopédica ambulatoria en adultos. Realizaron ensayos multicéntrico, aleatorizados, controlados con placebo y con control activo, doble ciego, de grupos paralelos realizados entre enero y junio de 1998. Ambos consistieron en un período de evaluación de dosis única (SDAP) y un período de evaluación de dosis múltiples (MDAP). En el SDAP, los pacientes que se habían sometido a cirugía ortopédica recibieron una dosis oral única de celecoxib 200 mg, hidrocodona 10 mg / acetaminofén 1000 mg o placebo dentro de las 24 horas posteriores al final de la anestesia, con evaluaciones del dolor realizadas durante el siguiente período de 8 horas. En el MDAP, que se extiende desde 8 horas después de la primera dosis de la medicación del estudio hasta 5 días, los pacientes que habían recibido  $\leq 1$  dosis de medicación de rescate durante el SDAP continuaron con la medicación del estudio, lo que podría ser tomado hasta 3 veces al día según sea necesario. Un total de 418 pacientes fueron incluidos en los 2 ensayos. Durante el SDAP, 141 pacientes recibieron celecoxib, 136 recibieron hidrocodona / acetaminofén y 141 recibieron placebo. En el MDAP, 185 pacientes recibieron celecoxib y 181 recibieron hidrocodona /

acetaminofén. Cuando se analizaron los datos combinados, las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor promedio (PID) generalmente favorecieron los tratamientos activos sobre el placebo de 1 a 6 horas (con la excepción de 1,5 horas) después de la dosificación ( $p \leq 0,016$ ) y favorecieron el celecoxib sobre los otros tratamientos en 7 y 8 horas después de la dosificación ( $p < 0,001$ ) los tratamientos activos demostraron puntajes PID sumados superiores durante 8 horas ( $p < 0,001$ ), tiempos medios significativamente más cortos hasta el inicio de la analgesia ( $p < 0,05$ ) y tiempos medios significativamente más largos hasta el primer uso de medicamentos de rescate ( $p < 0,05$ ). Durante el MDAP, más pacientes tratados con hidrocodona / acetaminofén (20%) que pacientes tratados con celecoxib (12%) requirieron medicación de rescate ( $p < 0,05$ ), y el grupo de celecoxib tuvo puntajes de intensidad de dolor máxima significativamente más bajos ( $p < 0,001$ , días 2-5), requirieron menos dosis de medicación del estudio ( $p \leq 0,01$ , días 3-5), y obtuvieron puntajes superiores en un cuestionario de resultados del paciente de la American Pain Society modificado ( $p \leq 0,013$ ). además, una proporción significativamente menor de pacientes tratados con celecoxib experimentaron eventos adversos (43%) en comparación con los pacientes tratados con hidrocodona / acetaminofén (89%;  $p < 0,001$ ).<sup>(10)</sup>

White, Carpenter, y Fragen en el año 1997 compararon el ketorolaco oral e hidrocodona-acetaminofén para analgesia después de la cirugía ambulatoria: artroscopia versus ligadura laparoscópica de trompas. En este estudio multicéntrico se comparó la eficacia analgésica y los efectos secundarios de ketorolaco e hidrocodona-acetaminofén cuando se administra por vía oral después de procedimientos ambulatorios de ligadura de trompas artroscópica o laparoscópica. Después de despertarse de la anestesia general, 252 pacientes que experimentaron dolor postoperatorio moderado o intenso fueron asignados aleatoriamente

para recibir uno de los tres tratamientos analgésicos de acuerdo con un protocolo doble ciego controlado con placebo. El grupo 1 (n = 83) recibió 10 mg de ketorolaco oral cada 6 h durante un máximo de 3 días, el grupo 2 (n = 82) recibió 7,5 mg de hidrocodona más acetaminofén 750 mg cada 6 h durante un máximo de 3 días, y el grupo 3 (n = 87) recibió cápsulas de placebo seguidas de 10 mg de ketorolaco cada 6 h durante un máximo de 3 días. La gravedad del dolor se registró utilizando una puntuación categórica de 4 puntos y una escala analógica visual (VAS) a las 0,5 h y posteriormente a intervalos de una hora durante 6 h, así como a diario durante un máximo de 3 días. El alivio del dolor se registró utilizando una escala categórica de 5 puntos en los mismos puntos de tiempo. En los pacientes sometidos a cirugía artroscópica, tanto el ketorolaco como la hidrocodona-acetaminofén proporcionaron un alivio superior del dolor en comparación con el placebo. Aunque la diferencia categórica sumada de la intensidad del dolor (SPID), VASSPID y el alivio total del dolor fueron mayores en el grupo de ketorolaco en comparación con el grupo de hidrocodona-acetaminofén, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica de ligadura de trompas, los tres grupos de tratamiento mostraron respuestas similares a los medicamentos del estudio. Sin embargo, el grupo de ketorolaco obtuvo una puntuación más alta en términos de tolerabilidad general que el grupo de hidrocodona-acetaminofén.<sup>(11)</sup>

## **Marco teórico**

### **Opioides**

Los opioides son los fármacos más potentes que producen analgesia y su uso es fundamental para el manejo clínico del dolor.<sup>(12)</sup> El término opioide se utiliza para referirse

a todos los compuestos relacionados con el opio. La palabra opio deriva de opos, que en griego significa jugo, y es el fármaco que se encuentra en el jugo de la adormidera o planta del opio, *Papaver somniferum*. Aunque muchas veces se utilizan de forma intercambiable, los términos opioide y opiáceo tienen significados distintos. Así, en el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. El término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa adormecimiento o torpeza. Aunque se utilizó para denominar a los opiáceos, está más extendido su empleo en el ámbito policial y jurídico para denominar a las drogas de abuso, por lo que no parece adecuado utilizarla. <sup>(12,13)</sup>

La primera referencia respecto al opio se encontró en los escritos de Teofrasto, en el siglo III A. C. durante la edad media, muchos de los usos del opio fueron muy apreciados. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. En 1806, Sertürner describió el aislamiento de una sustancia pura en el opio y la denominó morfina, en honor a Morfeo, el dios griego del sueño. Hacia la mitad del siglo XIX, en el ámbito de la medicina se comenzó a extender el uso de alcaloides puros en lugar del opio sin modificar. Además de los notables efectos beneficiosos de los opioides, a lo largo de los siglos se han conocido también los efectos secundarios y el peligro de adicción. Se ha intentado encontrar un analgésico sintético opioide que carezca de tales efectos, pero la mayoría de los opioides sintéticos comparten los efectos secundarios de los opioides naturales. <sup>(12,13)</sup>

La búsqueda de nuevos agonistas opioides condujo a la síntesis de antagonistas de los opioides y compuestos con propiedades mixtas agonistas-antagonistas, que ayudaron a

extender las posibilidades terapéuticas y aportaron información valiosa para el estudio de los mecanismos a través de los cuales actúan los opioides. <sup>(12)</sup>

Los opioides se pueden clasificar como naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales se pueden dividir en dos clases químicas: los fenantrenos (morfina y codeína) y las bencilisoquinolinas (papaverina). Los opioides semisintéticos son derivados de la morfina (oximorfona e hidromorfona), derivados tebaina: (bupremorfina e hidromorfona) derivados codeína: hidrocodona, tramadol). Los opioides sintéticos se clasifican en cuatro grupos: los derivados de la morfina (levorfanol), los derivados difenílicos o de la metadona (metadona y *d*-propoxifeno), los benzomorfanos (fenazocina y pentazocina) y los derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo), otra manera de clasificarlo es según su afinidad y eficacia en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas. <sup>(12,13)</sup>

Los opioides se unen a receptores específicos ubicados principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y reproducen los efectos de los ligandos endógenos (encefalinas y  $\beta$ -endorfinas), que modulan en sentido inhibitorio la nocicepción. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia, por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones. Se han aislado cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos: mu ( $\mu$ , OP3, MOR), delta ( $\delta$ , OP1, DOR), kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR). Debe destacarse que se han definido al menos dos subclases de receptores  $\mu$  y  $\delta$  y, tres subclases de receptores  $\kappa$ . En la actualidad, no se considera al receptor sigma  $\sigma$  como opioide. Aunque todos ellos presentan una gran

similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligando endógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas. Los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ , son activados por los opioides exógenos y los  $\delta$  por las endorfinas. Los  $\epsilon$  han sido detectados en muestras tisulares de animales (conducto deferente del ratón) y se desconoce su función y localización en el hombre, aunque se cree que están relacionados con las beta-endorfinas y la respuesta al estrés y a la acupuntura. <sup>(12)</sup>

### Mecanismo de acción

Los receptores opioides están acoplados a proteínas G ( $G_{\alpha i/\alpha o}$ ). Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas. Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias. <sup>(12,13)</sup>

### Efectos adversos

Los más comunes son los efectos gastrointestinales (nauseas, vómitos y estreñimiento). También pueden provocar sedación (que es parte del efecto terapéutico de los opioides), euforia, disforia, trastornos del sueño, síntomas confusionales, trastornos cardiovasculares que pueden ir desde hipotensión ortostática en pacientes hipovolemicos hasta taquicardia, hipertensión, colapso o hipertensión intracraneal. También prurito (por liberación de

histamina), convulsiones (por liberación de metabolitos neurotóxicos, sobre todo con la meperidina), alteración de la función del musculo liso (retención urinaria, íleo paralitico, aumento de presión del tracto biliar). Pueden ocasionar tolerancia, dependencia física y adicción, aunque raro en el tratamiento del dolor agudo si este dura menos de 2-3 semanas y no se utilizan dosis muy altas. Pero el efecto más temido de todos es la depresión respiratoria, aunque esta es sumamente rara cuando se utilizan los opioides a las dosis recomendadas en analgesia. Es recomendable monitorización de la saturación de hemoglobina. Estos efectos son antagonizados por la naloxona. <sup>(12)</sup>

### **Hidrocodona**

La hidrocodona es un derivado de opiáceo fenantreno semisintético con efectos analgésicos y antitusivos, el nombre químico es (4R, 4aR, 7aR, 12bS) -9-metoxi-3-metil-1, 2, 4, 4a, 5, 6, 7a, 13-octahidro-4,12-metanobenzofuro [3, 2-e] isoquinolina-7-ona, el nombre del medicamento dihidrocodeinona se dio cuando se comercializó por primera vez en Alemania. Desde el lanzamiento, en 1943, del primer producto, la hidrocodona adquirió una creciente popularidad como un medicamento considerado como un opioide de "nivel medio". <sup>(14)</sup>

La hidrocodona se une al receptor de opioides  $\mu$  (MOR) con la mayor afinidad seguida por los receptores opioides  $\delta$  (DOR). Se considera que el efecto agonista de la hidrocodona en el MOR es el que más contribuye a sus efectos analgésicos. Tanto MOR como DOR están acoplados a  $G_i / o$  y producen su señal a través de la activación de los canales de potasio rectificador hacia adentro (GIRK), la inhibición de la apertura del canal de calcio dependiente de voltaje y la disminución de la actividad de adenilil ciclasa. En el asta dorsal

de la médula espinal, activación de MOR pre-sináptica en aferentes primarios, la inhibición de la apertura de los canales de calcio y el aumento de la actividad de los canales GIRK hiperpolariza la neurona y evita la liberación de neurotransmisores. La MOR post-sináptica también puede prevenir la activación de las neuronas por el glutamato a través de los mecanismos antes mencionados. <sup>(15)</sup>

Puede producir varias acciones en el cerebro de manera similar a otros opioides. La activación de MOR en el gris periaqueductal (PAG) inhibe el tono GABAérgico en las neuronas meduloespinales. Esto permite que estas neuronas, que se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal, supriman la señalización del dolor en aferentes secundarias activando las interneuronas inhibitorias. MOR también puede inhibir las neuronas GABAérgicas en el área tegmental ventral, eliminando el tono inhibitorio en las neuronas dopaminérgicas en el núcleo accumbens y contribuyendo a la activación de la vía de recompensa y adicción del cerebro. La acción inhibitoria o MOR probablemente contribuye a la depresión respiratoria, la sedación y la supresión del reflejo de la tos. <sup>(15, 16)</sup>

Una ingestión oral única, la hidrocodona alcanza las concentraciones séricas máximas en 1h y muestra una semivida de eliminación de 4 a 6 h. Después de dosis orales únicas de formulaciones de hidrocodona ER, la concentración en sangre alcanza el pico (C<sub>max</sub>) en un tiempo medio (T<sub>max</sub>) de 14-16 h para las diferentes dosis (el rango es de 6-30 h). El estado estacionario de hidrocodona se alcanza en 2 días después de tomar una vez al día una formulación de hidrocodona ER. La hidrocodona y su metabolito norhidrocodona aparecen en la orina dentro de las 2 h posteriores a la administración de un solo fármaco. Se desconoce el tamaño de la unión a proteínas plasmáticas, pero podría ser similar a los opiáceos semisintéticos como la hidromorfona, unida en un 19%. El volumen aparente de

distribución después de la administración ER es de 402 L (para un adulto de 70 kg), lo que indica una gran distribución de tejido de hidrocodona.<sup>(6,17)</sup>

Los principales metabolitos de la hidrocodona son la norhidrocodona y la hidromorfona. La hidrocodona es un profármaco (inactivo), sólo a través de la bioconversión a su hidromorfona metabolito activo que induce analgesia. El alivio del dolor se correlaciona con la hidromorfona plasmática pero no con la concentración de hidrocodona, lo que confirma que la capacidad de convertir hidrocodona en su fármaco activo es esencial. La hidrocodona se transforma en hidromorfona a través de la O-desmetilación catalizada por la enzima CYP2D6 del citocromo P450 (CYP450), que influye en el metabolismo del 25% de todas las terapias farmacológicas.<sup>(6,17)</sup>

La excreción renal es la principal forma de eliminación de la hidrocodona y sus productos de metabolismo. La eliminación renal de hidrocodona en sujetos sanos representa el 6,5% y se reduce en valores con la gravedad de la enfermedad. La insuficiencia hepática grave o moderada, la insuficiencia renal moderada a grave o la enfermedad renal en etapa terminal pueden causar un nivel plasmático de hidrocodona más alto. La edad y el género parecen no estar afectando la farmacocinética de la hidrocodona.<sup>(6,17)</sup>

Originalmente se comercializó como un medicamento único como formas de dosificación de liberación inmediata (IR) indicadas para el tratamiento breve del dolor agudo y se lanzó sucesivamente en asociación con medicamentos no opioides. Los opioides y los coanalgésicos, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, se usan a menudo para mejorar el control del dolor o para reducir la prescripción de los opioides o su dosis y disminuir el riesgo de eventos adversos causados por los opioides. La hidrocodona se ha

comercializado en combinación con diferentes dosis de acetaminofén para aumentar la analgesia y simultáneamente para inducir la reducción de la ingesta de hidrocodona debido a los efectos secundarios. Esta combinación ha sido autorizada en los Estados Unidos con diferentes cantidades de acetaminofén con presencia de hidrocodona en presentación en tabletas, con dosificación de intervalos entre 4 a 6 h. <sup>(6,17)</sup>

Los productos analgésicos que contienen hidrocodona en combinación con el medicamento antiinflamatorio ibuprofeno (bitartrato de hidrocodona/ibuprofeno 2,5–7,5 mg/200 mg) para tomar por administración oral y también se liberaron una formulación de acción prolongada de hidrocodona que no contiene acetaminofén. <sup>(6)</sup>

La combinación de acetaminofén más hidrocodona es una tecnología en salud (medicamento). De acuerdo a la clasificación ATC pertenece al sistema nervioso, del grupo analgésicos, subgrupo otros analgésicos y antipiréticos, anilidas, dentro del ATC que agrupa las combinaciones de paracetamol con psicodélicos. Está indicado para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo. <sup>(9)</sup> En particular, la hidrocodona se ha comercializado en combinación con diferentes dosis de acetaminofén para aumentar la analgesia y simultáneamente para inducir la reducción de la ingesta de hidrocodona debido a los efectos secundarios del acetaminofén. <sup>(6)</sup>

### **Acetaminofén**

El acetaminofén, introducido en la medicina en 1893 por Von Mering, es uno de los analgésicos y antipiréticos de mayor uso clínico y domiciliario debido a su libre comercialización, su alta efectividad y su bajo costo. Aprobado en 1960 por la FDA (Food and Drug Administration), como tableta de liberación inmediata de 325 mg. Las cápsulas y

tabletas de 500 mg fueron aprobadas en 1973 y 1975 respectivamente. Basados en la literatura disponible, la FDA en Estados Unidos ha determinado que el acetaminofén es seguro y efectivo a una dosis máxima diaria de 4 gramos en 24 horas. <sup>(18, 19)</sup>

El acetaminofén produce analgesia por un mecanismo de inhibición de las prostaglandinas en el sistema nervioso central y antipirexis por inhibición en la regulación del calor del hipotálamo, resultando en una vasodilatación periférica e incremento en la disipación del calor corporal. Es un medicamento ampliamente usado como un analgésico no opioide para tratar el dolor leve y/o moderado de origen no visceral, particularmente en cirugía ambulatoria. Es frecuente combinarlo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos u opioides especialmente para control del dolor somático severo postoperatorio con bastante éxito. <sup>(20)</sup>

#### Mecanismo de Acción

Este medicamento es distinto a los AINEs. Se ha observado que el paracetamol es desacetilado a nivel hepático para convertirse en para-amino-fenol, el cual es conjugado con un ácido araquidónico mediante una hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) para transformarse en un compuesto denominado AM-404 (N-araquinodil-fenol-amida). El mecanismo por el que actúa el AM404 es mediante: I) la inhibición de la recaptura de anandamida (un endocanabinoide), II) el agonismo sobre el receptor TRPV1, III) la movilización de otros endocanabinoides (N-araquinodil-dopamina), IV) la inhibición de la COX al disminuir la concentración de ácido araquidónico, y V) la posible inhibición de la formación de prostaglandina E por los macrófagos. La activación de los receptores CB1, a consecuencia del incremento de endocanabinoides, posiblemente incida en el sistema

opioide endógeno por mecanismos aún no esclarecidos (disminución de dinorfina A en la corteza frontal). Aunado a ello, su acción selectiva sobre la COX-2, únicamente al disminuir las concentraciones de ácido araquidónico, explican su pobre efecto antiinflamatorio <sup>(21,22)</sup>.

#### Características farmacocinéticas

Se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75 y el 90 %. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquéllos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleren (metoclopramida). La  $C_{máx}$  se alcanza en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto <sup>(21,22)</sup>.

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos, con un volumen de distribución de 0,9 kg/L. En la leche puede alcanzar concentraciones de 10-15 µg/ml, 2 horas después de la ingestión materna de una simple dosis de 650 mg. A concentraciones terapéuticas (5-20 µg/ml) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 µg/ml), la fijación varía entre el 20 y el 50 %. <sup>(21,22)</sup>.

Es metabolizado hasta el 95 % en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60 %) o sulfato (35 %). Una pequeña fracción (4-5 %) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y citocromo P-450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N acetilbenzoquinoneimida, que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático

reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede a la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda. Eliminación: Su excreción se opera por vía renal en forma de metabolitos conjugados, y en pequeñas cantidades de compuestos hidroxilados y desacetilados; también se elimina por la leche materna. Su vida media es de 1 a 4 horas. <sup>(21,22)</sup>.

### **Objetivo general**

Determinar los requerimientos anestésicos con hidrocodona/acetaminofén oral como premedicación en anestesia general para colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendido entre febrero y agosto del año 2020.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar las características epidemiológicas (edad, sexo, asa) de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Registrar parámetros hemodinámicos del paciente basales, pre inducción, durante el transoperatorio cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos y posteriormente cada 10 minutos mientras dure la cirugía.
3. Observar el valor del dial (volumen %) durante el transoperatorio cada 5mn durante los primeros 15 min posteriormente cada 10mn mientras dure la cirugía.
4. Evaluar el uso de Fentanilo durante el transoperatorio.

5. Cuantificar el tiempo del despertar del paciente con la medicación empleada.
6. Identificar los efectos adversos de la combinación hidrocodona/ acetaminofén.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño de investigación**

Esta investigación es descriptivo y observacional, con un diseño de tipo prospectivo, longitudinal.

### **Población y muestra**

La población objeto de estudio estuvo integrada por pacientes que ingresaron al servicio de Cirugía General del Hospital universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo” con patología de litiasis vesicular que fueron sometidos a cirugía por laparoscopia. Se tomó una muestra de 40 pacientes en edades comprendidas entre 18 y 60 años de edad sometidos a cirugía electiva mediante anestesia general. La muestra del presente estudio fue de tipo probabilístico intencional, seleccionada por los criterios establecidos por el investigador.

### **Criterios de inclusión**

- Adultos entre 18 y 60 años de edad con anuncio realizado para intervención quirúrgica electiva.
- Estado de salud preoperatorio del adulto en las categorías ASA 1 y 2 de la clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologist (ASA).
- Paciente que haya firmado el consentimiento informado aceptando participar en la investigación.

- Pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años o mayores a 60 años de edad.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Hidrocodona/acetaminofén.
- Cirugía con duración mayor a 90 minutos.
- Paciente que no firmo el consentimiento informado aceptando participar en la investigación.
- Pacientes sometidos a cirugías de emergencia

### **Sistema de variables**

Variable Independiente:

- Edad
- Sexo
- Paciente con colecistectomía laparoscópica

Variable Dependiente:

- Parámetros hemodinámicos transoperatorios.
- Valor del Dial (Volumen %) durante el transoperatorios.
- Requerimiento del Fentanilo como rescate durante el transoperatorio
- Efectos adversos con la administración de hidrocodona/ acetaminofén

Variables intervinientes:

- Duración de la intervención quirúrgica
- Intolerancia a los medicamentos usados.

## **Materiales y métodos**

### Medicamentos:

- Hidrocodona bitartro/acetaminofén tabletas recubiertas 5mg/325mg marca comercial DOLIREN laboratorio LAFRANCOL S.A.S lote 8A3326
- Isoflurane 100ml
- Fentanilo 0,05 mg/ml solución inyectable 3ml Reg. N° EFG 33.871/11 Lote F3458
- Lidocaína clorhidrato al 2% amp 20mg/ml
- Propofol emulsión 10mg/10ml al 1% Amp 20ml
- Bromuro de rocuronio amp 5ml 10mg/ml
- Neostigmine
- Atropina sulfato 1mg/ml
- Naloxona 0,4mg/ml solución inyectable 1ml

### Insumos:

- Inyectadoras marca MEDAH de 20 cc larga.
- Inyectadora 10 cc Luer Lock con agua de 20G x 1.5"
- Solución de cloruro de sodio al 0,9% de 500 ml marca CORPAUL. Lote S224378.
- Cinta Adhesiva Leukoplast Tubo (2 X 5 Yd) 5,0 cm X 4,57m
- Catéter venoso teflón (pen type) N° 18G marca MEHECO lote HLLZ14K3
- Equipo de Macrogotero medivida corp. Internanitonal Limited lote 5JL531A

- Maquina anestésica marca DRÄGER modelo Fabius GS serial number ARXD-0115 Germany, 2006
- Monitor multiparámetros (5 parámetros) marca Nihon Kohden
- Tubo endotraqueal N° 6,5 con balón marca MEHECO
- Tubo endotraqueal N° 7,0 con balón marca RÜSCH
- Tubo endotraqueal N° 7,5 con balón MEHECO
- Guantes quirúrgicos estériles N° 7,5 marca MEHECO
- Estetoscopio marca littman
- Instrumento de recolección de datos.
- Bolígrafo

### **Procedimiento**

Tras la aprobación del comité de coordinación de postgrado se realizó la selección aleatoria de los pacientes ingresados al Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario “Dr. Pedro Emilio Carrillo” que cumplieran con los criterios de inclusión de la investigación planteada. La visita pre anestésica se realizó un día antes de la operación, donde se le informó a los pacientes de manera clara y sencilla sobre los objetivos y alcance del estudio, los pacientes que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio se les informó verbalmente sobre el propósito y el contenido de este antes de la cirugía, y firmaron el consentimiento informado.

Posteriormente, se identificaron los antecedentes personales y patológicos, se les realizó la exploración física, incluyendo: inspección, palpación, percusión, auscultación, valoración cardiovascular y medición del peso corporal. Así mismo, se les solicitó los exámenes de

laboratorio pertinentes (con no más de tres meses de realizados los estudios). El día de la cirugía, al paciente en sala de espera, se le midió los signos vitales como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación parcial de oxígeno y presión arterial, antes del procedimiento de premedicación, utilizando pulso oximetría, tensiómetro manual y estetoscopio, para verificar que estén dentro de sus valores normales.

Se procedió administrar la premedicación 45 minutos antes de ingresar al quirófano una tableta de hidrocodona/acetaminofén con 2ml de agua, si bien, el ayuno antes de la cirugía es ordenado para disminuir el contenido gástrico en el momento de la inducción de la anestesia, el agua y las soluciones que contienen cristaloides tienen un 50% de vaciamiento en solo 12 min, así pues, parece inútil tener una sola regla para el ayuno en cirugía electiva, por tanto, no parece lógico negar la ingestión de pequeños volúmenes de líquidos orales antes de la cirugía electiva. Estas recomendaciones no son aplicables para alimentos sólidos o pacientes con riesgos conocidos de lento vaciamiento gástrico. <sup>(23)</sup>

Luego fue llevado a mesa operatoria para la monitorización del paciente con equipo de monitoreo (PANI, FC, SpO<sub>2</sub>). Seguidamente, se procedió a la inducción para anestesia general, pre oxigenándose por tres minutos al paciente con oxígeno al 100%, se le administró lidocaína al 2% (1m/kg), propofol (2 mg/kg) y como bloqueador neuromuscular bromuro de rocuronio (0,6mg/kg). Se realizó la maniobra de laringoscopia directa para la intubación orotraqueal.

Posteriormente, para el mantenimiento de la anestesia general se utilizó isoflurane manteniendo un flujo de gases fresco a 2ml, ajustándose el dial según requerimientos del paciente. Se registraron las variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca, presión arterial

sistólica, diastólica y media y SpO<sub>2</sub>) durante el transoperatorio, y se evaluó si requiere uso adicional de fentanilo durante el transoperatorio por medio de los parámetros hemodinámicos tensión arterial y frecuencia cardiaca y de requerirlo la dosis (1mcgr/kg). Posteriormente, se determinó el tiempo del despertar luego del cierre del halogenado, el cual se hizo cuando el cirujano inició el cierre de la pared abdominal. Y, por último, se registró los efectos adversos de la hidrocodona/acetaminofén oral en el postoperatorio inmediato.

### **Técnica e instrumento de recolección de datos.**

La recolección de datos consistió en la entrevista personalizada más la observación de las variables en el momento de administrar la tableta de hidrocodona/acetaminofén a todos los pacientes involucrados en la investigación a través de una ficha de recolección de datos. El llenado de la misma fue con base a los registros del tensiómetro, electrocardiograma y oxímetro de pulso y la respuesta verbal del paciente respecto a las preguntas cerradas y abiertas las cuales tienen diseñado un espacio en las que se debe anotar con claridad en donde no se permite borrar, cambiar o modificar los datos.

### **Confiabilidad del Instrumento.**

Para esta investigación, se elaboró el instrumento de recolección de datos el cual fue validado por 3 expertos y alcanza un coeficiente de validez de contenido de 0,96. En este se registrara: edad, estado físico según ASA; parámetros hemodinámicos basales, pre inducción, al minuto 5,10 y 15 en el transcurso de la cirugía posterior a la toma de hidrocodona/ acetaminofén; registrar el valor de dial, uso adicional de fentanilo durante el

transoperatorio; así como también el tiempo de despertar del paciente y los efectos adversos que produce la hidrocodona/acetaminofén.

### **Análisis estadísticos**

Se calcularon estadísticos descriptivos; medidas de tendencia central y de dispersión. Se comprobó el supuesto de normalidad mediante la prueba Kolmogorov Smirnov. Se aplicaron las pruebas t de Student para una muestra y Chi cuadrado de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo a todo valor de  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

La tabla 1 muestra las características epidemiológicas y la condición preoperatoria medidas, entre ellas edad, sexo y ASA, se observa que el rango de edades está comprendida entre los 20 años y 59 años, presentaron una media de  $38,52 \pm 8,05$ ; respecto al sexo de los pacientes; 28 pacientes de sexo femenino y 12 del masculino, distribuidos según los rangos de edad seleccionados, en el grupo de edad entre 20 a 29 años se estudiaron 5 pacientes femeninas, entre 30 a 39 años se tenían 16 pacientes, 9 mujeres y 7 hombres; entre 40 a 49 años 11 eran de sexo femenino y 5 del masculino para un total de 16 pacientes en ese rango de edad y 3 pacientes de sexo femenino en el grupo entre 50 a 59 años. En relación al ASA, se obtuvo 36 pacientes ubicados como ASA I, 5 pacientes con edad entre 20 a 29 años, 15 en el rango de 30 a 39 años, 14 pacientes con edades entre 40 a 49 años y 2 en el grupo de edad de 50 a 59 años; se clasificaron como ASA II un total de 4 pacientes, 1 con edad entre 30 a 39 años, 2 pacientes en el grupo de edad entre 40 a 49 años y 1 paciente con edad

entre 50 a 59 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables epidemiológicas contrastadas y los grupos de edad analizados ( $p \leq 0,181$  y  $0,435$ ).

La tabla 2, presenta los parámetros hemodinámicos, se muestra la tensión arterial sistólica (TAS) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía laparoscopia, allí se observa la media de la TAS basal con un valor de  $120,05 \pm 12,89$  mmHg con valores de IC95%  $-4,07 - 4,17$ , la TAS Pre inducción con media de  $108,70$  y  $\pm 10,47$  de desviación y los valores de la Tensión Arterial Sistólica medida en los tiempos establecidos previamente,  $5'$ ,  $10'$ ,  $15'$ ,  $25'$ ,  $35'$  y  $45'$ , así como también los valores de IC 95%, se mantienen uniformes y no presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p \geq 0,05$ ), puesto que en cada caso se tiene  $p$   $0,437$ ;  $0,099$ ;  $0,560$ ;  $0,065$ ;  $0,403$ ;  $0,788$ ;  $0,459$  respectivamente; a diferencia de los valores de la TAS a los  $60'$   $117,30 \pm 7,02$ , IC95%  $-4,94 - 0,45$ , donde se encontró un descenso estadísticamente significativo con ( $p$   $0,020$ ), que no se tradujo en repercusiones clínicas, pues efectivamente ese valor se mantendría dentro del rango referencial normal.

En relación a la tensión arterial diastólica (TAD), descrita en la tabla 2,1 se puede observar que la TAD basal presentó una media de  $76,72 \pm 9,93$ , IC95% de  $3,5482 - 9,9018$ , los resultados de la TAD basal mostraron valor significativamente mayor que el valor referencial mínimo ( $p$   $0,000^*$ ) sin repercusión clínica, para la TAD medida a los,  $10'$   $15'$  y  $60'$ , se encontró diferencias significativas ( $p$   $0,000$ ;  $0,005$  y  $0,006$  respectivamente) sin que generara cambios hemodinámicos de repercusión clínica; en la medición de la TAD pre ind., a los  $25'$ ,  $35'$  y  $45'$  los valores no presentan diferencias significativas, resultando los valores medio y desviación estándar siguientes: para la TAD Pre ind de  $67,37 \pm 8,88$  y el IC95%  $3,5482 - 9,9018$ ; TAD a los  $25'$  de  $68,25 \pm 8,39$  con IC95%  $-4,4343 - 0,9343$ , TAD

a los 35' fue  $68,05 \pm 6,85$ , IC 95%  $-4,1419 - 0,2419$ , valor medio y desviación TAD a los 45' se tiene  $70,75 \pm 7,76$  con IC 95%  $0,9379 - 5,1121$ .

Con respecto a la tensión arterial media (TAM), se observa en la tabla 2,2, que se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores medidos, siendo  $p \leq 0,05$  ( $p < 0,000$ ) en todos los casos de TAM medidos; comenzando con un valor promedio y desviación para la TAM Basal de  $91,02 \pm 10,87$  IC95%  $-12,4532 - -5,4968$ ; TAM Pre ind  $80,87 \pm 8,59$  con IC 95%  $-21,8725 - -16,3775$ ; terminando con TAM 60', se obtuvo  $87,57 \pm 5,48$ , IC 95%  $-14,1795 - -10,6705$ . En ningún punto de muestreo se requirió de intervención pues los valores se mantuvieron dentro de los parámetros normales.

En la tabla 2,3 se presenta la frecuencia cardiaca (FC) de pacientes evaluados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con  $p \leq 0,05$  en la medición de la FC basal, FC Pre ind, FC 5' y FC 60', con medias y desviaciones siguientes: para FC basal se obtuvo  $90,6500 \pm 10,99$ , IC 95%  $7,1350 - 14,1650$ ; FC Pre ind.  $84,2500 \pm 8,86$ , IC 95%  $1,4164 - 7,0836$ ; FC 5'  $84,9750 \pm 7,38$ , IC 95%  $2,6143 - 7,3357$ ; FC 60'  $88,1000 \pm 8,95$ , IC95%  $5,2360 - 10,9640$ . Con respecto a la otras mediciones de la FC se tiene: FC 10'  $84,3250 \pm 9,50$ , IC95%  $1,2837 - 7,3663$ ; FC 15'  $83,5250 \pm 12,60$ , IC 95%  $-,5048 - 7,5548$  y FC 25'  $81,4250 \pm 10,39$ , IC 95%  $-1,9001 - 4,7501$ .

La saturación de oxígeno (SATO2) de pacientes premedicados, se muestran en la tabla 2,4, para la satO2 basal se obtuvo un valor medio de 98,15, IC 95%  $-1,1066 - -0,5934$ , ( $p < 0,000$ ) sin repercusión clínica; la satO2 10' presento una media de 98,97 sin diferencias significativas entre los valores medidos ( $p < 0,323$ ). En los demás puntos de muestreo el valor fue constantemente fisiológico.

En cuanto al valor del dial (volumen %) durante el transoperatorio, los resultados se muestran en la tabla 3, se observa que se inició con un dial ind del 2%, con las variaciones según los requerimientos de los pacientes en los lapsos de tiempo determinados, se tiene entonces que los valores medios y la desviación fueron: Dial 5'  $1,74 \pm 0,33$  con un mínimo de 1,00y máximo de 2,50; para el Dial 10'  $1,42 \pm ,036$ , mínimo 1,00 y máximo 2,00; Dial 15'  $1,20 + 0,39$  mínimo 0,80 y máximo 2,50; Dial 20'  $1,10 \pm 0,35$  mínimo 0,80 y máximo 2,50; Dial 30'  $0,98 \pm 0,32$  mínimo 0,50 y máximo 2,00; Dial 45'  $0,85 \pm 0,21$  mínimo 0,40 y máximo 1,50, para los 60' el requerimiento fue de 0,00.

El uso de fentanilo como rescate durante el transoperatorio, se presenta en la tabla 4, se obtuvo que a los 10', 20' y 60' solamente 1 paciente de los 40 estudiado requirió fentanilo, equivalente al 2,5%, a los 15' lo requirieron 3 pacientes siendo esto el 7,5%, en total de 40 pacientes estudiados solo 6 necesitaron fentanilo como rescate durante el transoperatorio, este valor representa el 15% del total de pacientes.

En la tabla 5 se muestra el tiempo del despertar, se registró un valor mínimo de 4 min y un máximo de 11 min, resultando un promedio de 6,77 min y desviación estándar de  $\pm 1,42$ .

En cuanto a los efectos adversos de la combinación hidrocodona/ acetaminofén oral, (tabla 6), se consiguió que de 16 pacientes de edad entre 30 a 39 años, 1 solo presentó prurito; mostraron somnolencia pacientes de todos los grupos de edad, 3 de 5 pacientes entre 20 a 29 años, 7 pacientes de 16 en el grupo de 30 a 39 años, 8 de 16 pacientes con edades entre 40 a 49 años y 1 paciente de 3 entre 50 a 59 años, para un total de 19 pacientes con somnolencia y con debilidad se vieron afectados un total de 5 pacientes, 2 pacientes con edad entre 30 a 39 años, 2 pacientes en el rango de 40 a 49 años y 1 paciente con edad entre

50 a 59 años. No se encontró asociación significativa entre los efectos adversos reportados y los grupos de edad (p 0,673; 0,877 y 0,592).

**Tabla 1.** Características epidemiológicas y condición preoperatoria de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>20-29 años</b>	<b>30-39 años</b>	<b>40-49 años</b>	<b>50-59 años</b>	<b>Total</b>	<b>p valor</b>
Edad $\bar{X} \pm DE$ 38,52 $\pm$ 8, 05	40						
<b>Sexo</b>							
Femenino		5	9	11	3	28	
Masculino		-	7	5	-	12	0,181
Total		5	16	16	3	40	
<b>ASA</b>							
I		5	15	14	2	36	
II		-	1	2	1	4	0,435
Total		5	16	16	3	40	

**Tabla 2.** Parámetros hemodinámicos: Tensión arterial sistólica (TAS) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

<b>Parámetros (mmHg)</b>	<b><math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>IC 95%</b>		<b>p valor</b>
		<b>Inf</b>	<b>Sup</b>	
TAS basal	120,05 $\pm$ 12,89	-4,07	4,17	0,981
TAS Pre ind	108,70 $\pm$ 10,47	-4,6505	2,0505	0,437
TAS 5mn	107,22 $\pm$ 10,39	-6,0990	,5490	0,099
TAS 10mn	108,95 $\pm$ 11,28	-4,6581	2,5581	0,560
TAS 15mn	105,20 $\pm$ 16,00	-9,9197	,3197	0,065
TAS 25mn	108,47 $\pm$ 11,41	-5,1750	2,1250	0,403
TAS 35mn	109,55 $\pm$ 10,50	-3,8105	2,9105	0,788
TAS 45mn	111,25 $\pm$ 10,57	-2,1321	4,6321	0,459
TAS 60mn	117,30 $\pm$ 7,02	-4,94	-0,45	0,020 *

\*Diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 2.1.** Parámetros hemodinámicos: Tensión Arterial Diastólica (TAD) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

Parámetros (mmHg)	$\bar{X} \pm DE$	IC 95%		<i>p</i> valor
		Inf	Sup	
TAD basal	76,72 ± 9,93	3,5482	9,9018	0,000 *
TAD Pre ind	67,37 ± 8,88	-5,4650	,2150	0,069
TAD 5mn	67,30 ± 8,48	-5,4139	,0139	0,051
TAD 10mn	63,60 ± 8,13	-9,0020	-3,7980	0,000 *
TAD 15mn	63,75 ± 13,25	-10,4896	-2,0104	0,005*
TAD 25mn	68,25 ± 8,39	-4,4343	,9343	0,195
TAD 35mn	68,05 ± 6,85	-4,1419	,2419	0,080
TAD 45mn	70,75 ± 7,76	-1,7334	3,2334	0,545
TAD 60mn	73,02 ± 6,52	,9379	5,1121	0,006*

\*Diferencia estadísticamente significativa

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 2.2.** Parámetros hemodinámicos: Tensión Arterial Media (TAM) de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

Parámetros (mmHg)	$\bar{X} \pm DE$	IC 95%		<i>p</i> valor
		Inf	Sup	
TAM basal	91,02 ± 10,87	-12,4532	-5,4968	0,000*
TAM Pre ind	80,87 ± 8,59	-21,8725	-16,3775	0,000*
TAM 5mn	79,70 ± 9,53	-23,3497	-17,2503	0,000*
TAM10mn	78,60 ± 7,36	-23,7544	-19,0456	0,000*
TAM15mn	76,85 ± 12,04	-27,0025	-19,2975	0,000*
TAM 25mn	81,07 ± 8,82	-21,7490	-16,1010	0,000*
TAM 35mn	82,35 ± 6,64	-19,7746	-15,5254	0,000*
TAM 45mn	84,72 ± 8,01	-17,8397	-12,7103	0,000*
TAM 60mn	87,57 ± 5,48	-14,1795	-10,6705	0,000*

\*Diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 2.3.** Parámetros hemodinámicos: frecuencia cardiaca de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

Parámetros	$\bar{X} \pm DE$	IC 95%		<i>p</i> valor
		Inf	Sup	
FC basal	90,6500 ± 10,99	7,1350	14,1650	0,000 *
FC Pre ind	84,2500 ± 8,86	1,4164	7,0836	0,004 *
FC 5 mn	84,9750 ± 7,38	2,6143	7,3357	0,000 *
FC 10mn	84,3250 ± 9,50	1,2837	7,3663	0,006
FC 15mn	83,5250 ± 12,60	-,5048	7,5548	0,085
FC 25mn	81,4250 ± 10,39	-1,9001	4,7501	0,391
FC 35mn	82,1500 ± 8,86	-,6862	4,9862	0,133
FC 45mn	83,4750 ± 9,28	,5065	6,4435	0,023
FC 60mn	88,1000 ± 8,95	5,2360	10,9640	0,000 *

\*Diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 2.4.** Parámetros hemodinámicos: saturación de Oxígeno de pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

Parámetros	$\bar{X} \pm DE$	IC 95%		<i>p</i> valor
		Inf	Sup	
SATO2 basal	98,15	-1,1066	-0,5934	0,000*
SATO2 10mn	98,97			0,323

\*Diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 3.** Valor del dial (volumen %) durante el transoperatorio en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

<b>DIAL (Tiempo)</b>	<b><math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Dial ind	2 ± 0,00	2,00	2,00
Dial 5mn	1,74 ± 0,33	1,00	2,50
Dial 10mn	1,42 ± ,036	1,00	2,00
Dial 15mn	1,20 ± 0,39	0,80	2,50
Dial 20mn	1,10 ± 0,35	0,80	2,50
Dial 30mn	0,98 ± 0,32	0,50	2,00
Dial 45mn	0,85 ± 0,21	0,40	1,50
Dial 60mn	0,00± 0,00	0,00	0,00

**Tabla 4.** Uso de fentanilo adicional durante el transoperatorio en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía por laparoscopia.

<b>Tiempo (cuando se requirió Fentanilo)</b>	<b>N° de pacientes</b>	<b>% Pacientes</b>
10mn	1/40	2,5%
15mn	3/40	7,5%
20mn	1/40	2,5%
60mn	1/40	2,5%
Total	6/40	15%

**Tabla 5.** Tiempo del despertar en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral.

<b>N°</b>	<b><math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
40	6,77 ± 1,42	4,00mn	11,00mn

Tabla 6. Efectos adversos de la combinación hidrocodona/ acetaminofén oral.

<b>Efecto</b>	<b>20-29 años</b>	<b>30-39 años</b>	<b>40-49 años</b>	<b>50-59 años</b>	<b>Total</b>	<b><i>p valor</i></b>
Prurito	-	1/16	-	-	1/40	0,673
Somnolencia	3/5	7/16	8/16	1/3	19/40	0,877
Debilidad	-	2/16	2/16	1/3	5/40	0,592

## DISCUSIÓN

Actualmente la hidrocodona es uno de los medicamentos analgésicos orales más recetados en los Estados Unidos, como también lo es en América y también es uno de los medicamentos de mayor abuso en la población general. Aunque los ensayos iniciales y originales confirmaron su capacidad para controlar el dolor agudo de la cirugía y la lesión musculoesquelética, tal vez se utilice más ampliamente en la actualidad en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, el producto opioide se introdujo para el tratamiento del dolor moderado a moderadamente intenso. Debido a que se ha abusado mucho de él como medicamento opioide recetado, los médicos deben de tener conocimientos actuales sobre este fármaco analgésico. <sup>(24)</sup>

Los estudios han mostrado que la hidrocodona es más fuerte que la codeína, pero solo un 10% más fuerte que la morfina al unirse a receptores y se refiere que su potencia analgésica solo llega al 59% de la morfina. Sin embargo, en investigaciones realizadas en mono Rhesus, la potencia analgésica de la hidrocodona se encontró más alta que la de morfina. La hidrocodona tiene un factor MEDD de 4, lo que significa que 1 mg de hidrocodona es equivalente a 4 mg de morfina intravenosa. Sin embargo, debido a la baja biodisponibilidad oral de la morfina, hay una correspondencia 1:1 entre la morfina administrada por vía oral y

la hidrocodona administrada por vía oral. La hidrocodona se encuentra típicamente combinada con otras drogas como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y metilbromuro de homatropina.; la hidrocodona es biotransformada en el hígado en diversos metabolitos, y tiene una vida media promedio de 3,8 horas. La enzima CYP2D6 citocromo P450 hepática, la convierte a hidromorfona, un opioide más potente. <sup>(25)</sup> La hidromorfona se comparó con otros opiáceos (morfina, fentanilo, sufentanilo, meperidina, oxicodona, diamorfina), bupivacaína y consigo misma, usando diferentes formulaciones. Las vías de administración incluyeron la intravenosa, oral, raquídea, intramuscular y subcutánea. En general, la hidromorfona metabolito activo de la hidrocodona parece ser un analgésico potente. <sup>(26)</sup>

En la presente investigación se evaluaron un total de 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, divididos en cuatro grupos de edad; en relación a los parámetros hemodinámicos, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, se presentó disminución de estos parámetros posterior a la administración de hidrocodona/acetaminofén, no obstante, desde el punto de vista clínico no se observaron complicaciones hemodinámicas, igualmente la saturación de oxígeno se mantuvo dentro de los valores normales; se puede señalar que la premedicación con hidrocodona/acetaminofén oral no generó modificación de repercusión clínica en los parámetros hemodinámicos analizados durante la cirugía por colecistectomía laparoscopia. Por otro lado estos resultados coinciden con los planteamientos señalados por Zolhavarieh, y col. 2019; quienes encontraron que la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardíaca no presentaron cambios significativos después de la administración de los opioides <sup>(27)</sup>. A pesar de que la hidrocodona/acetaminofén es un opioide potente pero no

más que el fentanilo y el remifentanilo concuerda con el trabajo realizado por Falcón y col. 2020, quienes encontraron que no existieron variaciones clínicamente significativas en la hemodinámica, ni en la oxigenación de los enfermos con el empleo de ambas técnicas anestésicas; coincidiendo con este trabajo en que la hidrocodona/acetaminofén brinda estabilidad hemodinámica durante el transoperatorio probablemente equivalente a la del fentanilo y remifentanilo. <sup>(28)</sup>

En cuanto al valor del dial (volumen %) durante el transoperatorio los valores obtenidos demuestran que se logró disminuir el dial a partir de los 20 minutos de haber iniciado la cirugía, cabe destacar que este tiempo coincide con que el medicamento alcanza su pico máximo de efectividad; con tendencia de seguir bajando en el transcurso del tiempo, lo cual implica que el requerimiento anestésico es menor, en este caso la cantidad de isoflurano para mantener el paciente anestesiado adecuadamente disminuiría. Según Cavalcante y col. <sup>(29)</sup> 2018, el uso del isoflurano está asociado al riesgo de depresión respiratoria durante la primera fase en la recuperación postanestésica y a un tiempo de recuperación más prolongado.

El uso del fentanilo durante el transoperatorio en pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral sometidos a cirugía por colecistectomía laparoscopia disminuyó considerablemente, solo el 15% de los pacientes lo requirieron, esto podría resultar indicativo de la posible eficacia de la hidrocodona/acetaminofén oral durante el transoperatorio, con resultados positivos para el paciente puesto que el uso de dosis altas de fentanilo administradas intraoperatoriamente está relacionado con la aparición temprana del dolor, y con la necesidad de usar analgésicos opioides después de la cirugía con todos sus posibles efectos secundarios como lo plantean Rupniewska-Ladyko y col. 2019 <sup>(30)</sup>, es

conocido que la piedra angular para mitigar las respuestas adrenérgica y brindar una adecuada analgesia, son los analgésicos opioides (fentanilo, sufentanilo, morfina, remifentanilo, etc.) sin embargo no siempre están disponibles, por lo que es necesario el uso de otros fármacos ya sea como adyuvantes o como uso único y no realizar la laringoscopia convencional con “midazolam y vecuronio” ya que no se le está brindando analgesia ni protección hemodinámica.<sup>(31)</sup> Adicionalmente se encontró que la hidrocodona/acetaminofén apoya lo anteriormente dicho ya que posiblemente contribuye con la disminución de la respuesta a la laringoscopia, por lo que resultaría beneficioso su uso en caso de que los opioides mencionados anteriormente no se encuentren disponibles.

En relación al tiempo del despertar de los pacientes premedicados con hidrocodona/acetaminofén oral, se encontró que los pacientes despertaron en un tiempo óptimo, registrándose un valor mínimo de 4 min y un máximo de 11 min, resultando un promedio de 6,77 min lo que permitió llevarlos en un menor tiempo a la unidad de cuidado postanestésico para alcanzar su completa recuperación clínica, en el trabajo realizado por Pérez y col. 2013, compararon el tiempo de despertar y el tiempo de descarga entre dos técnicas de anestesia total intravenosa: remifentanilo vs fentanilo los resultados mostraron que al comparar las 2 técnicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos evaluados. El tiempo de despertar promedio fue de 10,1 min para fentanilo y de 10,2 min para remifentanilo <sup>(32)</sup>, a diferencia del trabajo realizado Falcón y col. 2020, quienes encontraron que el despertar y recuperación posoperatoria a corto plazo fue mejor en el grupo A (remifentanilo-propofol) <sup>(28)</sup>; por lo tanto a pesar de que la hidrocodona/acetaminofén es un opioide de menor potencia en comparación con los antes mencionados

esté fue beneficioso a la hora del despertar anestésico ya que no genero retraso e incluso se logró un tiempo menor que los anteriores.

El trabajo realizado por Udelsmann y col. 2011 donde usaron metadona y morfina en la inducción de la anestesia en cirugía cardíaca; su utilización en la inducción de la anestesia, permitió una analgesia más prolongada, de manera que la primera dosis de analgésico en los pacientes que recibieron metadona, se administró casi 4 horas después de la del grupo con morfina, y 6 horas después de la del grupo control. Pero incluso así, no se registró una prolongación en el tiempo necesario hasta la desentubación <sup>(33)</sup>. Un hallazgo adicional muy similar encontrado en esta investigación ya que la mayoría de los pacientes que recibieron hidrocodona/ acetaminofén no requirieron del uso de otro analgésico hasta luego de 4 horas posterior a la cirugía y esto tampoco interfirió con el despertar del paciente. Los resultados obtenidos parecen favorecer el uso de hidrocodona/acetaminofén oral en cirugías por colecistectomía laparoscopia.

En relación a los efectos adversos en las pacientes premedicados con hidrocodona/ acetaminofén oral se encontró que muy pocos pacientes presentaron prurito o debilidad, y menos de la mitad somnolencia, lo cual evidencia que la mayoría de las pacientes no presentaron efectos colaterales de importancia por el uso de la combinación hidrocodona/ acetaminofén oral, coincidiendo con los resultados de la investigación de Pan y col<sup>(8)</sup> quienes usaron la combinación de hidrocodona/ acetaminofén oral en pacientes con fractura desplazada de extremidades inferiores, los autores señalan que no se observaron efectos adversos graves aparentes, en 166 pacientes, 8 con prurito, 4 con somnolencia, y la presencia de otros efectos diferentes a los aquí evaluados, nauseas, disnea y vómito, pero igualmente presentes en un número pequeño de pacientes; a diferencia del trabajo realizado

por Micks y col. 2012; quienes realizaron el estudio hidrocodona-acetaminofén para el control del dolor en el aborto quirúrgico en el primer trimestre; en un ensayo controlado aleatorio, y concluyeron que los pacientes que recibieron hidrocodona-acetaminofén tuvieron más náuseas posoperatorias que los que recibieron placebo ( $p = 0,03$ )<sup>(9)</sup>. Dentro de las limitaciones de este estudio se encontró el número reducido de la muestra, por lo que se requiere de estudios con mayor tamaño muestral.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **CONCLUSIONES**

En las características epidemiológicas de los pacientes estudiados la muestra resulto homogénea y representativa de la población estudiada, pues no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en edad, sexo, y clasificación de ASA. ( $P > 0,181$ ;  $0,435$ ).

En cuanto a las variables hemodinámicas se observó una disminución significativa de la presión arterial y la frecuencia cardiaca que no repercutió sobre la hemodinámica del paciente; observándose adicionalmente una disminución de la respuesta hemodinámica al realizar la técnica laringoscopia posterior a la administración de la inducción anestésica.

En relación al uso del dial, isoflurano, se observó una disminución en el uso del dial durante el procedimiento.

Durante el uso de hidrocodona/acetaminofén redujo considerablemente la dosis de fentanilo durante el transoperatorio (solo 15% de los pacientes requirió fentanilo transoperatorio).

Adicionalmente, en el postoperatorio los pacientes se mantuvieron sin necesidad de analgesia oral por más de cuatro horas.

El tiempo del despertar en los pacientes sometidos al estudio resultó breve ( $6,77 \pm 1,42$  mn) revirtiéndose exitosamente.

Los efectos adversos observados debilidad, prurito y somnolencia no repercutieron sobre la estabilidad del paciente ni se asociaron significativamente a los grupos de edad evaluados ( $p > 0,05$ ).

### **RECOMENDACIONES**

Evaluar el uso de la hidrocodona/acetaminofén en otros tipos de cirugías, que involucren diferentes estructuras anatómicas, técnicas quirúrgicas, tiempo de duración, condiciones del paciente, entre otros.

Realizar estudios incrementando el tamaño muestral, las dosis de hidrocodona/acetaminofén de cada paciente según sus requerimientos, condiciones físicas y comorbilidades incorporando además otros tipos de cirugía.

## BIBLIOGRAFIA

1. Santiago, L. Cambios hemodinámicos transoperatorios en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada versus anestesia regional (bloqueo mixto). 2014 [citado 18 Enero 2020] Disponible en: <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Lucia.pdf>
2. Galloso, G. y Frias; R. Consideraciones sobre la evolución histórica de la cirugía laparoscópica: colecistectomía [citado 18 Enero 2020] Rev. Med. Electrón. 32 (Suppl 7). 2010. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242010000700004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000700004&lng=es)
3. Noma H, Kakiuchi H, Nojiri K, Izumi R, Tashiro C. Evaluation of postoperative pain relief by infiltration of bupivacaine or epidural block after laparoscopic cholecystectomy Masui. 2001. [citado 19 Enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11758323>
4. World Health Organization - WHO. WHO Model List of Essential Medicines 20th. 2017
5. Graziani M, Nisticò R. Gender difference in prescription opioid abuse: A focus on oxycodone and hydrocodone. Pharmacol Res. 2016 [citado 19 Enero 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107788>
6. Larson A, Polson J, Fontana R, Davern T, Lalani E, Hynan L, Reisch J, Schiodt F, Ostapowicz G, Shakil A, Lee W. Acute liver failure study group. acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology 42(6): 1364-72 2005. [citado 19 Enero 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317692>

7. Divins. M. Analgésicos opiáceos. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2017. [citado 19 Enero 2020] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-analgescicos-opiaceos-X0213932412941155>
8. Pan, Z., Qi, Y., Wen, Y. y Chen, L. Titulación intravenosa de morfina versus hidrocodona / acetaminofén oral para adultos con fractura desplazada de extremidades inferiores en un servicio de urgencias: un ensayo aleatorizado y controlado. *Experimental and Therapeutic Medicine* 16: 3674-79. 2018. [citado 21 Enero 2020] Disponible en: [10.3892/etm.2018.6606](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6606)
9. Micks E, Edelman A, Renner R, Fu R, Lambert W, Bednarek P, Nichols M, Beckley E y Jensen J. Hydrocodone-acetaminophen for pain control in first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 120(5):1060-9. 2012 [citado 21 Enero 2020] Disponible en: <http://10.1097/AOG.0b013e31826c32f0>
10. Gimbel J, Brugger A, Zhao W, Verburg K y Geis. S. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clinical Therapeutics.* 23:(2)228-241. 2001. [citado 21 Enero 2020] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80005-9)
11. White J, Carpenter R, y Fragen R. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone-acetaminophen for analgesia after ambulatory surgery: arthroscopy versus Laparoscopic Tubal Ligation. University, Chicago, Illinois. *Anesthesia & Analgesia.* 85:(1)37-43. 1997. [citado 19 de Enero del 2020] Disponible en: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1997/07000/A\\_Comparison\\_of\\_Oral\\_Ketorolac\\_and.7.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1997/07000/A_Comparison_of_Oral_Ketorolac_and.7.aspx)

12. Álvarez, Y & Farré, M. Farmacología de los opioides. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. 2005. 17, (2): 21-40
13. Flórez J & Faura C. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Tratamiento del dolor. Teoría y práctica, Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, 2 ed. Permanyer. 2002. 85-109
14. Fukuda K. Capítulo 31: Analgésicos Opioides. En: Anestesia de Miller, Miller R., 8va edición. Elsevier. 2016. 864-914.
15. Fernández Y., González M., durán C. Sección V: Farmacología. Analgesia Cap. 3: Analgesia sistémica. En: Manual de Analgesia y sedación En urgencias de pediatría, Bartoli D & Rivera J. Ergon. 2009. 87-99.
16. Yaksh T & Wallace M. Capítulo 18: Opioides, analgesia y tratamiento del dolor. En: las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman & Gilman, 12va edición. McGraw Hill. 2012. 481-525.
17. Tortorici V. Segunda parte: fisiología y farmacología de opioides. Cap. 1: Mecanismos supraespinales, espinales y periféricos de la analgesia opioide. En: Manual para Latinoamérica. 1era edición. Graficas Lauki. 2012. 21-24. [citado 19 Enero 2020] Disponible en: <https://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
18. Mancipe L., Fernández D., Fernández D. Intoxicación por acetaminofén. Rev. Med. 18 (2):221-227. 2010 [citado 20 Enero 2020] Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1314/1044>
19. Larson A. Acetaminophen Hepatotoxicity. Clinics in Liver Disease. 2007. 11:525-548
20. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of and old drug. CNC Drugs Reviewa, 2006. 12:250-275

21. Insel, P. Cap. 27: Analgésicos - Antiinflamatorios y fármacos antigotosos. En: las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman & Gilman, 12va edición. McGraw Hill.2012. 661-705.
22. Ottani A, Leone S, Sandrini M. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol 2006. 53(1):280-281
23. Castro A. Anestesiología y medicina perioperatoria. 4ta edición. Editorial Celsus. 2010. 552
24. Aarti S y Paul S. Evaluación farmacocinética de hidrocodona / acetaminofén para el manejo del dolor. Rev. J Tratamiento de opioides .2013. [citado 5 agosto 2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709306/>
25. Spiller H. 2003 Postmortem oxycodone and hydrocodone blood concentrations. J. Forensic, [citado 08 agosto 2020] Disponible: <https://www.ecured.cu/Hidrocodona#:~:text=Los%20estudios%20han%20mostrado%20que,al%2059%25%20de%20la%20 morfina.>
26. Quigley C. Hidromorfona para el dolor agudo y crónico. (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 3, 2008. [citado 08 agosto 2020] Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB003447ES.htm#:~:text=En%20t%C3%A9rminos%20de%20eficacia%20analg%C3%A9sica,opi%C3%A1ceos%20fuertes%20como%20la%20 morfina.>
27. Zolhavarieh, Mousavi-Bahar, Mohseni, Emam, Poorolajal, Majzoubi. Effect of intravenous acetaminophen versus fentanyl on postoperative pain after transurethral lithotripsy. Rev. Bras. anestesiología ; 69(2): 131-136. 2019 [citado 10 Agosto 2020] Disponible: en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1003408>

28. Falcón, M.; Orizondo, Alonso, J., González, J. y Martínez, A. Anestesia total intravenosa con remifentanilo vs fentanilo como base analgésica en cirugía torácica electiva. *Rev cuba anestesiología reanim*, 19 (2). 2010. [citado 18 agosto 2020] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-67182020000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182020000200002)
29. Cavalcante A., Gurrieri, C., Sprung, J. Schroeder, D. and Weingarten, T. Isoflurane and postoperative respiratory depression following laparoscopic surgery: A retrospective propensity-matched analysis. *Basic Med Sci*, 18 (1): 95-100. 2018 [citado 12 Agosto 2020] Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080558/>
30. Rupniewska-Ladyko, A. and Malec-Milewska, M. A High Dose of Fentanyl May Accelerate the Onset of Acute Postoperative Pain. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 9 (5). 2019 [citado 10 Agosto 2020] Disponible: <https://sites.kowsarpub.com/aapm/articles/94498.html>
31. Álvarez-Juárez, J. Fármacos adyuvantes para disminuir la respuesta adrenérgica en la laringoscopia convencional. *Rev. Anest. Méx.* 29 (1):15-23 2017. Disponible: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-87712017000100015](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000100015).
32. Pérez, D., Rodríguez, G., Tovar, J. y Vanegas, A. Comparison of emergence and discharge times between two manual Total Intravenous Anesthesia techniques: Remifentanil and Fentanyl. *Revista Colombiana de Anestesiología* 4: 250-256. 2013. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334713000658>.
33. Udelsmann, A., Gardini, F., Munhoz, D., Reis, E., Azevedo, T., De Simone, M. Metadona y Morfina en la Inducción de la Anestesia en Cirugía Cardíaca. Repercusión en la Analgesia Postoperatoria y Prevalencia de Náuseas y Vómitos. *Rev. Bras. Anestesiología* 2011. Disponible en : [https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n6/es\\_v61n6a01.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n6/es_v61n6a01.pdf)

**ANEXOS**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. PEDRO EMILIO CARRILLO”  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES EXTENSIÓN VALERA - POSTGRADO DE ANESTESIOLOGIA  
REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS CON HIDROCODONA/ACETAMINOFÉN ORAL COMO  
PREMEDICACIÓN EN ANESTESIA GENERAL PARA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

Autor: Dr. Alberto Giraldo Borja Tutor: Dra. Dorys Vergel Co-tutor: Dr. Jonny J. Alvarado Asesor  
Metodológico: Dra. Laura Vázquez.

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: \_\_\_\_\_ n° de historia clínica: \_\_\_\_\_

I. Datos epidemiológicos y clínicos:

1. Edad (años)	2. Sexo: m/f	4. Asa (I/II)

II. Parámetros hemodinámicos transoperatorios:

Tabla 6. Cambios hemodinámicas					
Tiempo (min.)	Parámetros				
	T.A.S.	T.A.D.	T.A.M.	F.C.	SPO2
Basal					
Inducción					
5					
10					
15					
25					
35					
45					
60					
90					

III. Valor del Dial transoperatorio.

iv. Requerimiento de Fentanilo transoperatorio

Tiempo (Mn)	Volumen %
Inducción	
5	
10	
15	
20	
30	
45	
60	
90	

Tiempo Mn	Si	No	Dosis 1mcg/kg
5			
10			
15			
20			
30			
45			
60			
90			

V. Tiempo del despertar: \_\_\_\_\_

VI. Efectos adversos con la administración hidrocodona /acetaminofén oral:

Nauseas	Mareos	Hipotensión	Prurito	
Bradycardia	Somnolencia	Vómitos	Debilidad	Dificultad respiratoria

Otros: \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ mayor de edad, titular de la cedula de identidad N° \_\_\_\_\_, en pleno uso de mis facultades mentales y en ejercicios de mis derechos como paciente, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio: **“REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS CON HIDROCODONA/ACETAMINOFÉN ORAL COMO PREMEDICACION EN ANESTESIA GENERAL PARA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”** realizado en el Hospital Universitario de Valera Dr. Pedro Emilio Carrillo, autorizo por medio de la presente al Dr. Alberto Giraldo, residente de anestesiología, a participar en su proyecto de tesis de grado.

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Y yo, \_\_\_\_\_, certifico en este mismo acto que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, alternativas y riesgos del presente estudio. Propuesto al paciente \_\_\_\_\_ y que me he ofrecido a contestar a cualquier pregunta y, de hecho, he contestado íntegramente las preguntas formuladas. Es mi firme convicción que el paciente comprende completamente lo que he explicado.

Firma del Médico. \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

items	juez 1	juez 2	juez 3	xij	Mx	Ccv i	Pe i	Cvc ic	
1	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637
2	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637
3	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637
4	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637
5	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637
6	3	3	3	3	9	3	1	0,0363	0,9637

$$Cvc = 5,78/6 = 0,96$$

Análisis: Cvc tc= 0,96 Validez y Concordancia excelentes

Alberto

www.bdigital.ve