

Eficacia analgésica de morfina *versus* parecoxib en pacientes postoperados de colecistectomía por vía laparoscópica

Armando Ramírez Vargas,*
Mirna Magali Delgado Carlo,* Juan Pablo Camacho Montoya*

RESUMEN

Antecedentes: La colecistectomía laparoscópica ha sido adoptada como el tratamiento de elección para la colelitiasis, si le aunamos un manejo efectivo del dolor se asocia a incremento en la satisfacción del paciente. En este estudio se comparó la eficacia analgésica de parecoxib frente a la de morfina y se determinó la frecuencia de efectos adversos. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado, que incluyó 32 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Fueron distribuidos en dos grupos: el grupo A recibió morfina (0.10 mg/kg) y el B parecoxib (40 mg). Fueron evaluados el dolor postoperatorio utilizando una escala visual análoga (EVA) y los efectos adversos a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de los fármacos. Se aplicó dosis de rescate en aquellos pacientes con EVA igual o mayor a 5. **Resultados:** El porcentaje de pacientes que requirieron analgesia de rescate a los 30 minutos fue 81.25% en el grupo A y 18.75% en el B ($p < 0.05$). A los 60 minutos 25% de los pacientes del grupo A y 0% del B ($p < 0.05$) requirieron dosis de rescate. A los 120 minutos no se requirió de analgesia adicional. **Conclusión:** Parecoxib mostró mayor eficacia analgésica en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica que morfina.

Palabras clave: Analgesia postoperatoria, colecistectomía laparoscópica, morfina, parecoxib.

ABSTRACT

Background: Laparoscopic cholecystectomy has been adopted as the treatment of choice for cholelithiasis; if we adjoin it with effective pain management it is associated with increased patient satisfaction. We compared the analgesic efficacy of morphine and parecoxib and determined the frequency of adverse effects. **Material and Methods:** In a prospective, comparative, longitudinal study, randomized trial of 32 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy were divided into 2 groups, Group A received morphine at 0.10 mg/kg and the Group B parecoxib 40 mg. Post-operative pain was assessed using visual analog scale and adverse effects at 30, 60 and 120 minutes from the end of drug administration. Rescue dose was administered in patients with EVA greater than or equal to 5. **Results:** The need for rescue analgesia at 30 minutes was 81.3% in group A, compared with 18.8% in group B ($p < 0.05$). At 60 minutes group A was 25% and 0% for group B ($p < 0.05$). After 120 minutes no additional analgesia was required. **Conclusions:** Parecoxib showed greater analgesic efficacy in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy than morphine.

Key Words: Postoperative analgesia, laparoscopic cholecystectomy, morphine, parecoxib.

INTRODUCCIÓN

La colecistitis en sus diversas formas es la entidad quirúrgica más frecuente entre la población de los países industrializados. La causa más común de la

colecistitis y el cólico biliar es la colelitiasis. Alrededor de 5 a 25% de la población occidental adulta tiene cálculos vesiculares; cerca de 2 a 4% de éstos se vuelven sintomáticos cada año.¹

La colecistectomía laparoscópica ha sido adoptada como el tratamiento de elección, el llamado «estándar de oro» para la colelitiasis. De 80 a 90% de las colecistectomías son llevadas a cabo por esta vía en los países desarrollados.²

Desde su introducción en 1987 por Mouret, y en nuestro país en 1990 por Gutiérrez, la colecistectomía laparoscópica ha demostrado ser un procedimiento seguro y efectivo en el manejo de la li-

* Servicio de Anestesiología, Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE.

Recibido para publicación: 13/01/11. Aceptado: 21/05/11.

Correspondencia: Dr. Armando Ramírez Vargas
Calle Francisco Cesar Morales Manzana 144, Lote 14,
Col. Ampliación Santa Martha Acatitla, 09510 México, D.F.
Tel: 5773-4399. E-mail: miparmando@hotmail.com

tiasis vesicular. La cirugía laparoscópica revolucionó la cirugía dadas las ventajas ya conocidas que ésta tiene sobre la cirugía abierta. Sin embargo, los dos principales problemas que se presentan en el postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica son desarrollo de náuseas y vómito, y dolor postoperatorio, siendo éstas las causas más frecuente de ingreso, readmisión y convalecencia prolongada.³ Así, el objetivo es buscar un régimen de analgesia postoperatoria adecuada para estas cirugías, en beneficio de los pacientes.

El uso de técnicas de invasión mínima no ha disminuido en forma satisfactoria la respuesta metabólica endocrina al trauma. Sin embargo, sí ha reducido varias formas de respuesta inflamatoria (fase proteínica aguda, leucocitosis, IL-6, etcétera), así como algunas inmunofunciones. La ahora tan socorrida cirugía de corta estancia (también llamada *fast track surgery*), ha disminuido el periodo de convalecencia postquirúrgica y, si a ello le aparamos un manejo efectivo del dolor, se asocia a mayor satisfacción del paciente, movilización temprana, estancia hospitalaria más corta y a disminución en los costos.⁴ Es por esto y por muchas otras razones que la cirugía de invasión mínima continúa siendo una técnica de presente y futuro en el siglo XXI. Independientemente de estos beneficios, un porcentaje importante de los pacientes continúan sufriendo de dolor en el postoperatorio. A pesar del progreso y entendimiento de su fisiopatología, el manejo del dolor postoperatorio continúa siendo insatisfactoria en este tipo de cirugías. Se han empleado agentes opioides y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); de estos últimos, los inhibidores de la COX-2 se desarrollaron en un intento de inhibir la ciclooxigenasa 2 y, con ella, la síntesis de prostaciclina, sin que tuviese efecto sobre la acción de la ciclooxigenasa 1 que se encuentra en el tracto gastrointestinal, riñones y plaquetas.

Por su parte, los AINEs clásicos actúan inhibiendo principalmente a la enzima ciclooxigenasa (COX) de modo no selectivo, inhiben por tanto los dos subtipos: COX-1 y COX-2.

Los opioides son fármacos utilizados para el tratamiento del dolor. Entre éstos, la morfina sigue siendo el fármaco prototipo y de elección con el

cual se comparan todos los demás.⁵ Es el alcaloide natural más abundante que se obtiene del opio. Entre otros mecanismos farmacológicos, interactúa con receptores opioides mu, produciendo analgesia espinal; además de que puede interactuar con receptores opioides localizados en estructuras supraespinales, activando de igual manera el sistema supraespinal. Es el prototipo de los analgésicos opioides, debido a su buena eficacia analgésica, y a su buena hidrosolubilidad que le permite ser utilizada por todas las vías de administración posibles, y suficiente biodisponibilidad (20-30%) como para poder ser administrada por vía oral.⁵ Tras su administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad farmacológica, probablemente por la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su escasa liposolubilidad, alto grado de ionización, pH, fijación proteica y rápida conjugación con el ácido glucurónico. Al utilizar esta vía de administración, es conveniente reducir la dosis inicial a 75% de la convencional hasta ver la tolerabilidad y respuesta del paciente, así como infundirla muy lentamente a razón de 1 mg/minuto, para lo que puede ser conveniente diluir previamente la dosis total a inyectar en 5 o 10 mL de suero salino o glucosado. Se metaboliza en el hígado dando dos metabolitos 3 y 6 glucurónicos.

Dentro de los efectos adversos, la morfina puede producir hipotensión por liberación de histamina; ejercer una acción directa sobre el nodo sinoauricular y originar bradicardia; además produce somnolencia, depresión respiratoria, alteraciones del humor como euforia; reduce la motilidad gastrointestinal, causa náusea, vómito y retención urinaria.⁶

Los opioides son más eficaces en el tratamiento del dolor que los AINEs. La adición de los AINEs a los opioides reduce las necesidades de éstos, además de sus efectos secundarios en el periodo postoperatorio temprano.

Los antiinflamatorios no esteroideos son drogas que inhiben la ciclooxigenasa (COX), enzimas que participan en la síntesis de prostaglandinas y se han establecido como apéndices útiles en el tratamiento del dolor. Los AINEs bloquean tanto la COX-1 como la COX-2. Se piensa la activación de la COX-2 que es responsable de la producción de

sustancias proinflamatorias, mientras que la activación de la COX-1 se cree que participa en la síntesis homeostática prostanoide.

Los inhibidores no selectivos de la COX-1 pueden alterar la función plaquetaria y conducir a incremento de la hemorragia perioperatoria; el sangrado gastrointestinal y el de la herida quirúrgica pueden ser la razón por la que los clínicos se rehúsen a utilizar los AINEs en el periodo perioperatorio, incluso en el caso de cirugía menor.⁷ La introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib, han superado algunas de estas limitaciones; la ganancia en la seguridad se ha demostrado en ensayos clínicos controlados para uso perioperatorio.⁸

El parecoxib sódico es el único COX-2 en presentación inyectable, cuya dosis recomendada para el postoperatorio es de 40 mg dos veces al día.⁹

El presente estudio se diseñó para comparar la eficacia y la potencia analgésica del parecoxib sódico frente a las del opioide prototipo (morfina), ya que este último grupo de medicamentos se asocia a múltiples efectos colaterales, los cuales también fueron evaluados en el presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo aprobación del Comité de Ética del Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, que involucró 32 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica entre marzo y julio del 2010, con el objetivo de evaluar la eficacia analgésica de morfina *versus* parecoxib.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad postoperados de colecistectomía vía laparoscópica con 3-4 puertos, con estado físico ASA I-II, peso entre 60 y 90 kg, que fueron manejados con anestesia general balanceada exclusivamente (utilizando midazolam, fentanilo, propofol y sevoflurano) y que aceptaron ser incluidos en el estudio bajo consentimiento informado y de ética firmados.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años o mayores de 60, con estado físico ASA III o más. Sujetos con consumo crónico de AINEs u

opioides o con antecedentes de atopia a inhibidores selectivos de la COX-2 u opioides. Casos a los que les hubiera sido administrado cualquier analgésico en el periodo perioperatorio. Enfermos que presenten alguna complicación quirúrgica que implique invasión mayor como: Perforación intestinal, lesión de vías biliares, etcétera. Postoperados de colecistectomía laparoscópica cuyo diagnóstico postquirúrgico fuese diferente a colecistitis crónica litiasica.

Criterios de eliminación: Sujetos postoperados de colecistectomía laparoscópica convertida en colecistectomía abierta. Pacientes a los que se les infiltró la piel con anestésico local, o que se les hubiera realizado otro tipo de cirugía además de la programada. Casos que presentaran complicaciones transoperatorias tales como: Choque hipovolémico, choque anafiláctico, edema pulmonar agudo, insuficiencia renal aguda, alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones cardíacas, etcétera. Pacientes que por alguna complicación requirieran egreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Las variables analizadas fueron: Sexo, edad, peso, clase ASA, escala visual análoga (EVA), náusea, vómito, euforia, retención urinaria, prurito y diaforesis.

Los 32 pacientes que integraron el estudio fueron distribuidos aleatoriamente a en dos grupos de 16. Al grupo A se le administró morfina vía intravenosa y al grupo B parecoxib por la misma vía.

Los pacientes fueron hospitalizados 24 horas antes de la intervención quirúrgica; se mantuvieron en ayuno ocho horas antes de la misma y les fue colocado un acceso venoso con punzocat número 16-18 con solución Hartman (1,000 mL) para mantener vena permeable.

El procedimiento anestésico fue protocolizado. En sala se les colocó monitoreo continuo no invasivo con electrocardiograma, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva (PANI) y capnografía. La inducción anestésica se realizó con midazolam a 0.01-0.1 mg/kg, fentanilo de 3-5 µg/kg, propofol 2-3 mg/kg y se brindó bloqueo neuromuscular con rocuronio de 0.4-0.6 mg/kg, fueron intubados con sonda tipo Murphy de diámetro interno variable entre 7.0 y 9.0 de acuerdo al paciente. Se conectaron a un circuito semicerrado con un volumen Tidal a 8 mL/kg, frecuencia respiratoria entre 10 y

16 para mantener una SpO_2 entre 95-100% y $EtCO_2$ entre 27-33 mm Hg, la relación inspiración espiración fue 1:2, con PEEP de 4-6. El mantenimiento se llevó a cabo con oxígeno al 100% a tres litros por minuto, sevoflurano a una concentración alveolar mínima entre 1-1.2, fentanilo con una tasa entre 2-4 $\mu\text{g/kg/hora}$. Durante el transanestésico no se administró medicación coadyuvante.

Al término del procedimiento quirúrgico-anestésico, se extubó a los pacientes previa verificación de reflejos de protección de vía aérea y aspiración de secreciones. Se trasladaron a la sala de recuperación, donde se le administró oxígeno suplementario con puntas nasales a tres litros por minuto y la dosis del fármaco analgésico vía intravenosa de acuerdo al grupo al que pertenecían; en el caso del grupo A, morfina a 0.10 mg/kg diluida en solución de NaCl al 0.9%, 250 mL como dosis única que pasó en 20 minutos con bomba de infusión y al grupo B parecoxib sódico de 40 mg que fue reconstituido con el diluyente estéril provisto (2 mL de solución de NaCl al 0.9%), aforado en solución de NaCl al 0.9% 250 mL como dosis única que pasó en 20 minutos con bomba de infusión.

Se valoró la intensidad del dolor a través de la escala visual análoga (EVA). La valoración del dolor se estableció a los 30, 60 y 120 minutos del término de la administración del fármaco analgésico

correspondiente a cada grupo. La presencia de efectos colaterales fue evaluada en los mismos tiempos establecidos para la EVA.

A los pacientes que presentaron una EVA mayor o igual a cinco se les administró dosis de rescate de 2 mg de morfina vía intravenosa diluida en 20 mL de solución de NaCl al 0.9% en un tiempo de cinco minutos.

RESULTADOS

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, 22 (68.8%) fueron mujeres; de éstas 45.5% pertenecieron al grupo A con morfina y el 54.5% restante al grupo B con parecoxib. De los 10 hombres incluidos, seis (60%) estuvieron en el grupo A (morfina) y cuatro (40%) en el B (parecoxib). La edad media fue 46.1 ± 6.38 años en el grupo A y 44.5 ± 12.65 años en el B. El peso corporal promedio fue 67.5 ± 13.47 kg y 66.81 ± 8.50 kg, y la estatura promedio 1.60 ± 0.08 m y 1.57 ± 0.05 en los grupos A y B, respectivamente.

Todos los pacientes ($n = 16$, 100%) del grupo A fueron clasificados como ASA II; mientras que 50% ($n = 8$) del grupo B fueron considerados como ASA II y el otro 50% ($n = 8$) como ASA I.

El *cuadro I* presenta la distribución porcentual por grupo y tiempo de evaluación de acuerdo a la

Cuadro I. Distribución porcentual por grupo y tiempo de evaluación de acuerdo a la calificación obtenida con la escala visual análoga (EVA).

EVA	30 minutos		60 minutos		120 minutos	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
0	—	6.25	—	—	—	—
1	—	18.75	—	18.75	—	43.75
2	—	43.75	6.25	43.75	62.50	43.75
3	6.25	—	50.00	12.50	31.25	12.50
4	12.50	12.50	18.75	25.00	6.25	—
5	56.25	18.75	25.00	—	—	—
6	12.50	—	—	—	—	—
7	12.50	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—

calificación obtenida con la escala visual análoga (EVA). La *figura 1* muestra la calificación promedio registrada con la EVA por grupo y tiempo de valoración. La prueba de Kruskal-Wallis mostró diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos de estudio (morfina *versus* parecoxib) en los tres periodos de evaluación.

A los pacientes que presentaron EVA mayor o igual a cinco se les administró dosis de rescate de 2 mg de morfina vía intravenosa. La distribución de estos casos fue la siguiente: En el primer tiempo de evaluación se requirió rescate en 81.25% ($n = 13$) de los pacientes del grupo con morfina y sólo en 18.75% ($n = 3$) del grupo con parecoxib; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En el segundo tiempo se utilizó dosis de rescate en 25% ($n = 4$) de los sujetos del grupo con morfina; en tanto que en el grupo con parecoxib en ningún caso se requirió dosis de rescate ($p < 0.05$). En el tercer registro ningún paciente presentó EVA con valor mayor o igual a 5, por lo que no fue necesaria la administración de dosis de rescate.

El único efecto secundario que se presentó fue náusea. El 12.5% ($n = 2$) de los pacientes del grupo con morfina y 18.75% ($n = 3$) del grupo con parecoxib la refirieron tanto en el primer tiempo como en el segundo periodo. A los 120 minutos, el porcentaje de sujetos con este síntoma fue 6.25% ($n = 1$) en cada grupo.

DISCUSIÓN

El dolor sigue siendo el síntoma que con mayor frecuencia refieren los pacientes en el periodo postquirúrgico, por lo que el alivio de éste sigue representando una de las metas principales del médico anestesiólogo.

En nuestro estudio, la EVA a los 30, 60 y 120 minutos de la administración de morfina o parecoxib en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica demostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo la mejor evaluada la de los sujetos que recibieron parecoxib.

Los opioides siguen siendo los fármacos de elección en el control del dolor postoperatorio severo. La incorporación de nuevos fármacos al tra-

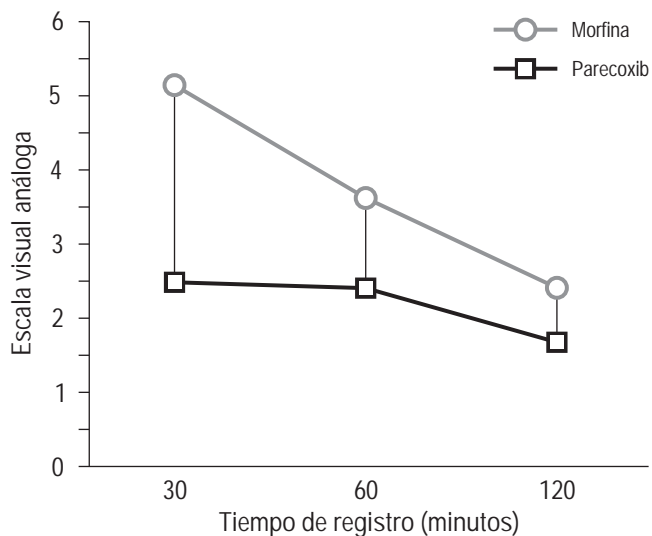


Figura 1. Valoración comparativa de la escala visual análoga entre el grupo A y el grupo B, en los tres tiempos preestablecidos.

tamiento del dolor postoperatorio ha permitido disminuir la dosificación de opiáceos y con ello sus efectos secundarios,¹⁰ eliminando prácticamente su empleo en el dolor clasificado como leve o moderado.

El protocolo analgésico utilizado en este estudio presenta limitaciones para poder ser evaluado como de plena utilidad en el control del dolor moderado o severo, ya que consideramos que debe mejorarse la dosis de morfina y con ello incrementar el grado de satisfacción de los pacientes. No obstante, y a la vista de los buenos resultados, el parecoxib puede ser un fármaco importante en el control analgésico postquirúrgico.

Por otra parte y contrariamente a lo esperado, la presencia de efectos secundarios, en este caso la náusea, se presentó con mayor frecuencia en los pacientes a quienes se administró parecoxib, pese a que este efecto no ha sido reportado como propio de este fármaco.

CONCLUSIÓN

En este estudio clínico, el parecoxib mostró mayor eficacia analgésica en las dos primeras horas del postoperatorio en pacientes intervenidos de colecistectomía vía laparoscópica, en comparación a lo observado con el opioide morfina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39: 229–244.
2. González RV, Marenco CCA, Chávez GA et al. Colecistectomía laparoscópica: Resultados de la experiencia del Hospital General de México a nueve años de implementada. *Rev Mex Cir Endosc* 2002; 3 (2): 71-73.
3. Serralta SA, Bueno LJ, Sanhauja SA, García ER, Arnal BC, Martínez CP, Planells RM. Evolución del dolor postoperatorio en la colecistectomía laparoscópica bajo anestesia-analgésia multimodal en régimen ambulatorio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49: 461-467.
4. Rodríguez-Mejías R, Gutiérrez-Guillén A, Heredia MP, Casielles JL, García-Harel P. Parecoxib frente a ketorolaco en el control del dolor agudo postoperatorio moderado. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12 (6): 326–332.
5. Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin* 2000; 1 (2): 106-137.
6. Infante-Cosío G, López MFJ, Guevara LU, Lara-Solares A. Eficacia antinociceptiva de parecoxib vs morfina en el modelo PIFIR. *Rev Mex Anesthesiol* 2005; 28 (2): 85-90.
7. Soledad CM, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 1225–1232.
8. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Global evaluation of analgesia and safety of injected parecoxib for postoperative pain: A quantitative systematic review. *Anesthesia Analg* 2004; 99: 797–806.
9. Poulakk PAE, Puura AIE, Phirhonen RA, Ranta AU, Lindgren M L, Rorarius GF. Lack of analgesic effect of parecoxib following laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scan* 2006; 50 (8): 1027–1032.
10. Ortiz de la Peña RJ, Orozco OP, de la Fuente LM. Analgesia multimodal en cirugía laparoscópica. *Rev Mex Cir Endosc* 2003; 4 (3): 128-133.