

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



“Efecto adyuvante analgésico de ceftriaxona sobre el dolor post-operatorio después de colecistectomía abierta”

**Tesis que para obtener el diploma de la
Especialidad en Anestesiología**

**Presenta:
Arturo Gómez Flores**

**Directores:
Dr. Francisco Valenzuela Priego
Dr. Jorge Elías Torres López**

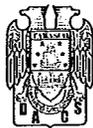
VILLAHERMOSA TABASCO.

FEBRERO 2019



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Of. No. 0050/DACS/JAEP
30 de enero de 2019

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Arturo Gómez Flores
Especialidad en Anestesiología
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Julián Adán Labastida García, Dr. Enrique de Jesús Oropeza Domínguez, Dr. Jorge Luis Blé Castillo, Dra. Virginia Aburto Cobos y la Dra. Herlinda Bernardino García, impresión de la tesis titulada: **"Efecto adyuvante analgésico de ceftriaxona sobre el dolor post-operatorio después de colecistectomía abierta"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Anestesiología, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Francisco Valenzuela Priego y el Dr. Jorge Elías Torres López.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

UJAT



DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- Dr. Francisco Valenzuela Priego.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Jorge Elías Torres López.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Hildemí Aguilar Mariscal.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Enrique de Jesús Oropeza Domínguez.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Dra. Virginia Aburto Cobos.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Herlinda Bernardino García.- Sinodal

C.c.p.- Archlvo
DC/MCML/MO/MACA/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 08:30 horas del día 22 del mes de enero de 2019 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Efecto adyuvante analgésico de ceftriaxona sobre el dolor post-operatorio después de colecistectomía abierta"

Presentada por el alumno (a):

Gómez Flores Arturo
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matrícula

1	5	1	E	5	3	0	0	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Anestesiología

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Francisco Valenzuela Priego

Dr. Jorge Elías Torres López

Directores de Tesis

Dr. Julián Adam Labastida García

Dr. Enrique de Jesús Oroneza Domínguez

Dr. Jorge Luis Rie Castillo

Dra. Virginia Aburto Cobos

Dr. Herlinda Bernardino García

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MO/MACA/lkrd*



Carta de cesión de derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 15 del mes de enero del año 2019, el que suscribe, Arturo Gómez Flores, alumno del programa de la Especialidad en Anestesiología, con número de matrícula 151E53008, adscrita a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **Efecto adyuvante analgésico de ceftriaxona sobre el dolor post-operatorio después de colecistectomía abierta** bajo la Dirección de los Dres. Dr. Francisco Valenzuela Priego y el Dr. Jorge Elías Torres López.

Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: jtorreslopez@hotmail.com y/o drarturogomezflores@gmail.com , Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Arturo Gómez Flores

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



DEDICATORIAS

Dedicado a mi padre Moisés Marín Barahona † y madre María Antonia Flores Pérez por su apoyo en mí sueño por dedicar el mayor tiempo de mi vida a la Medicina.

A si también a mi compañera de vida mi esposa Karem Delgado Vázquez una gran mujer que me dio su apoyo incondicional, creer en mi para poder lograr mi meta, así como mis hijos Daniel Gómez Delgado y Ximena Gómez Delgado por su cariño y fueron el motor de vida que me impulsan para seguir en mis metas y logros.

Hago mención de mis hermanos Daniel Gómez Flores y Zayra Kristhel Marín Flores por su apoyo incondicional.

Agradecimiento especial a mi Suegra Rocio Vazquez Flores † por su apoyo sincero y mi suegro Armando Delgado San Martin.

A si como un gran amigo que impulso mi camino de vida el Sr. Juan Antonio Perez Alcudia †, y a mi Abuela materna Petrona Pérez de la Cruz y Abuela Florinda Flores González por sus consejos de vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme vida, salud y fortaleza para llevar acabo mi Residencia Medica, a mis profesores en especial al Dr. Julián Adán Labastida García, Dr. Francisco Valenzuela Priego, Dr. Enrique Oropeza Domínguez, Dr. Jorge Elías Torres López, a si como a mis compañeros de generación.



ÍNDICE

TABLAS Y FIGURAS	I
ABREVIATURAS.....	II
GLOSARIO	III
RESUMEN	IV
ABSTRACT.....	V
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Dolor	1
1.1.1 Dolor inflamatorio	1
1.2 Dolor Postoperatorio.....	5
1.3 Dolor y glutamato	6
1.4 Colecistitis y colecistectomía.....	9
1.4.1 Tratamiento.....	10
1.4.2 Tratamiento Quirúrgico.....	10
2. JUSTIFICACIÓN	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
3.2 HIPOTESIS	12
4. OBJETIVOS	13
4.1 Objetivo general.....	13
4.2 Objetivos específicos	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS	14
5.1 Tipo de estudio.....	14
5.2 Ubicación temporo-espacial	14
5.4 Población	14
5.5 Criterios de inclusión.....	14
5.6 Criterios de exclusión	14
5.7 Diseño del estudio.....	15
5.8 Procedimiento anestésico.....	16
5.9 Consideraciones éticas.....	16
5.10 Análisis estadístico	16
6. RESULTADOS	18
6.1 Características basales de los pacientes incluidos	18



7. DISCUSIÓN	24
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	26
8.1 Conclusiones	26
8.2 Recomendaciones	26
9. REFERENCIAS.....	27

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



TABLAS Y FIGURAS

Tabla	Pág.
1 Características demográficas de los pacientes sometidos a colecistectomía	18
2 Parámetros clínicos y anestésicos	19

Figuras	Pág.
1. Mediadores químicos inflamatorios periféricos.	4
2. Evolución natural del dolor agudo postoperatorio.	5
3. Transmisión glutamatérgica espinal.	7
4. Diagrama de flujo del diseño del estudio.	15
5. Diagrama de flujo del manejo del paciente.....	16
6. Curso temporal de la intensidad del dolor reposo.	25
7. Curso temporal de la intensidad del dolor movimiento.....	26
8. Área bajo la curva de los cursos temporales de dolor en reposo.....	27
9. Área bajo la curva de los cursos temporales de dolor en movimiento	28



ABREVIATURAS

IL-1 β	Interleucina-1 β
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral-Alfa
SNC	Sistema Nervioso Central
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
DPOI	Dolor Posoperatorio Inmediato
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IMC	Índice de masa corporal
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NRS	Escala Numérica de Dolor
NVPO	Náusea y vómito postoperatorio
Min	Minutos
ML	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio



GLOSARIO

Analgesia	Perdida o modulación de la percepción del dolor
Anestesia	Pérdida total de la percepción sensorial y puede incluir la pérdida de la conciencia
Antibiotico Betalactamicos	Grupo de antibióticos cuya estructura química tiene un anillo β -lactamico en su estructura molecular, incluyendo derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactamicos, carbapenems e inhibidores de la betalactamasa.
Colecistectomia	Intervención quirúrgica para extraer Vesícula Biliar enferma
Dolor Posoperatorio	Dolor que aparece como consecuencia del acto quirurgico
Hiperalgnesia	es el incremento en la respuesta a estímulos que son normalmente percibidos como dolorosos, se clasifica tomando como referencia el sitio de la lesión en primaria y secundaria
Nociceptor	Las fibras A δ y C son propiamente conocidas como nociceptores ya que registran estímulos nocivos y potenciales dañinos



RESUMEN

Introducción: Se ha descrito que la ceftriaxona en modelos experimentales produce efecto analgésico así como también alivia el dolor postoperatorio en humanos.

Objetivo: El objetivo fue analizar el efecto de la aplicación de dosis única de Ceftriaxona sobre el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía.

Metodología: Se estudiaron 35 pacientes sometidos a colecistectomía simple abierta. A los pacientes se les aplicó anestesia general inhalatoria. Se formaron 2 grupos, uno al cual se le administró de manera profiláctica 1g de Ceftriaxona y el otro sin antibiótico. Los pacientes de ambos recibieron lidocaína 200 mg preperitoneal inmediatamente antes del cierre de la herida quirúrgica. El dolor se evaluó durante 24 h después de la administración lidocaína mediante la escala numérica del dolor (NRS), donde 0 es ausencia de dolor y 10 máximo dolor soportable. El dolor se categorizó en leve, moderado y severo.

Resultados: Los dos grupos de estudio fueron similares tanto en las variables demográficas como en las quirúrgicas. La respuesta analgésica postoperatoria durante las 24 h de evaluación fue de intensidad leve en ambos grupos sin diferencia significativa estadística.

Conclusiones: La administración profiláctica de 1 g de Ceftriaxona no mejora la analgesia postoperatoria producida por lidocaína preperitoneal.

Palabras claves: Dolor postoperatorio, lidocaína, ceftriaxona.



ABSTRACT

Introduction: It has been described that ceftriaxone in experimental models produces analgesic effect as well as relieves postoperative pain in humans.

Objective: The objective was to analyze the effect of the single dose application of Ceftriaxone on postoperative pain in patients undergoing cholecystectomy.

Methods: Thirty-five patients undergoing open simple cholecystectomy were studied. The patients were given general inhalation anesthesia. Two groups were formed, one to which 1g of ceftriaxone was administered prophylactically and the other without antibiotic. The patients of both groups received 200 mg pre-peritoneal lidocaine immediately before the closure of the surgical wound. The pain was evaluated during 24 h after lidocaine administration using the numerical rating scale (NRS), where 0 is absence of pain and 10 maximum bearable pain. The pain was categorized as mild, moderate and severe.

Results: The two study groups were similar in both demographic and surgical variables. The postoperative analgesic response during the 24 hours of evaluation was mild in both groups without significant statistical difference.

Conclusions: The prophylactic administration of 1 g of Ceftriaxone does not improve the postoperative analgesia produced by preperitoneal lidocaine.

Keywords: Postoperative pain; Lidocaine; Ceftriaxone



1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Dolor

El dolor, fundamentalmente, se encarga de alertar al individuo sobre la presencia de estímulos potencialmente dañinos, por lo tanto es un mecanismo de defensa (Castigan y Woolf, 2000), la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial que puede ser descrita en términos de dicho daño” (Loeser y Treede, 2008). El dolor se clasifica de acuerdo a la duración, la etiología, la ubicación anatómica, frecuencia, intensidad (Cole, 2002; OMS, 2012) y de acuerdo a su mecanismo neurobiológico en nociceptivo, patológico (neuropático y disfuncional) e inflamatorio (Woolf, 2010). Para el objetivo del presente trabajo nos referiremos al dolor de origen inflamatorio y posteriormente al dolor post-operatorio

1.1.1 Dolor inflamatorio

La inflamación es el resultado de la liberación de una compleja mezcla de citocinas y otros agentes neuroactivos en el sitio de daño tisular asociado a infección y activación del sistema inmune (Costigan y Woolf, 2000; Woolf, 2010). El dolor inflamatorio es persistente, adaptativo y protector, (Woolf, 2010), que tiene como resultado sensibilización periférica y central (Chen, Yang y Grosser, 2013). Después que la integridad del tejido se interrumpe los mastocitos, macrófagos y las células de Schwann liberan aminas, metabolitos de ácido araquidónico,



citocinas y factores de crecimiento que participan en la regulación de las reacciones inflamatorias (Chen, Yang y Grosser, 2013).

Las citocinas proinflamatorias que juegan un papel central en el dolor son IL-1 β , IL-6 y TNF- α (Jun-Ming y Jianxiong, 2009), las sustancias endógenas inductoras de dolor, que incluyen: bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandinas, sustancia P, ATP, factor de crecimiento, protones, óxido nítrico, citocinas y glutamato (Kidd y Urban 2001; Linley, Rose, Oil y cols. 2010), incrementando la sensibilidad en la terminal periférica que contribuye a la hiperalgesia e hipersensibilidad, estimulando la liberación de neurotransmisores en la terminal central (Chen, Yang y Grosser, 2013) (Figura 1).

Sensibilización periférica

La estimulación repetida y constante de las terminaciones de los nociceptores conduce a una disminución en el umbral de despolarización, por lo tanto, bajo estas condiciones la respuesta dolorosa a un estímulo nocivo es mayor. Durante un daño tisular se liberan diversas sustancias entre las que se incluyen bradicinina (BK), serotonina (5-HT), histamina, potasio, ATP, interleucinas (IL), neuropéptidos (sustancia P), péptido relacionado al gen de la calcitonina, aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato), catecolaminas y las prostaglandinas (PGs).



A lo anterior se le ha denominado la “sopa inflamatoria” cuyos componentes alteran las propiedades funcionales de las membranas del nociceptor. Algunos de estos mediadores químicos activan a los nociceptores generando potenciales de acción y otros lo sensibilizan (disminuyen su umbral de respuesta).

La sensibilización es un aumento en la relación estímulo nocivo -respuesta dolorosa, en la que estímulos no nocivos se perciben como de alta intensidad (Chen y cols., 2002; Downing y Miyan, 2000).

Sensibilización central.

Además de los cambios que se manifiestan en la aferente primaria como consecuencia de un estímulo nocivo o proceso inflamatorio y que conducen a la sensibilización periférica, también, en el sistema nervioso central (SNC), principalmente en el asta dorsal de la médula espinal, se desarrolla una cascada de eventos que participan en el proceso nociceptivo.

El estímulo nocivo periférico produce en la médula espinal un incremento en la excitabilidad neuronal caracterizado por: a) disminución en el umbral de activación, lo que implica que estas neuronas pueden ser activadas con estímulos no dolorosos, b) estímulos breves pueden producir una respuesta de mayor duración, c) incremento en la respuesta de las neuronas, por lo que estímulos dolorosos producen un mayor efecto en ellas y d) aumento en los campos receptivos, lo que permite que las respuestas dolorosas se produzcan estimulando

un área no dañada cercana al sitio de daño (hiperalgesia secundaria) (Scholz y Woolf, 2002; Simona y Sorkin, 1991).

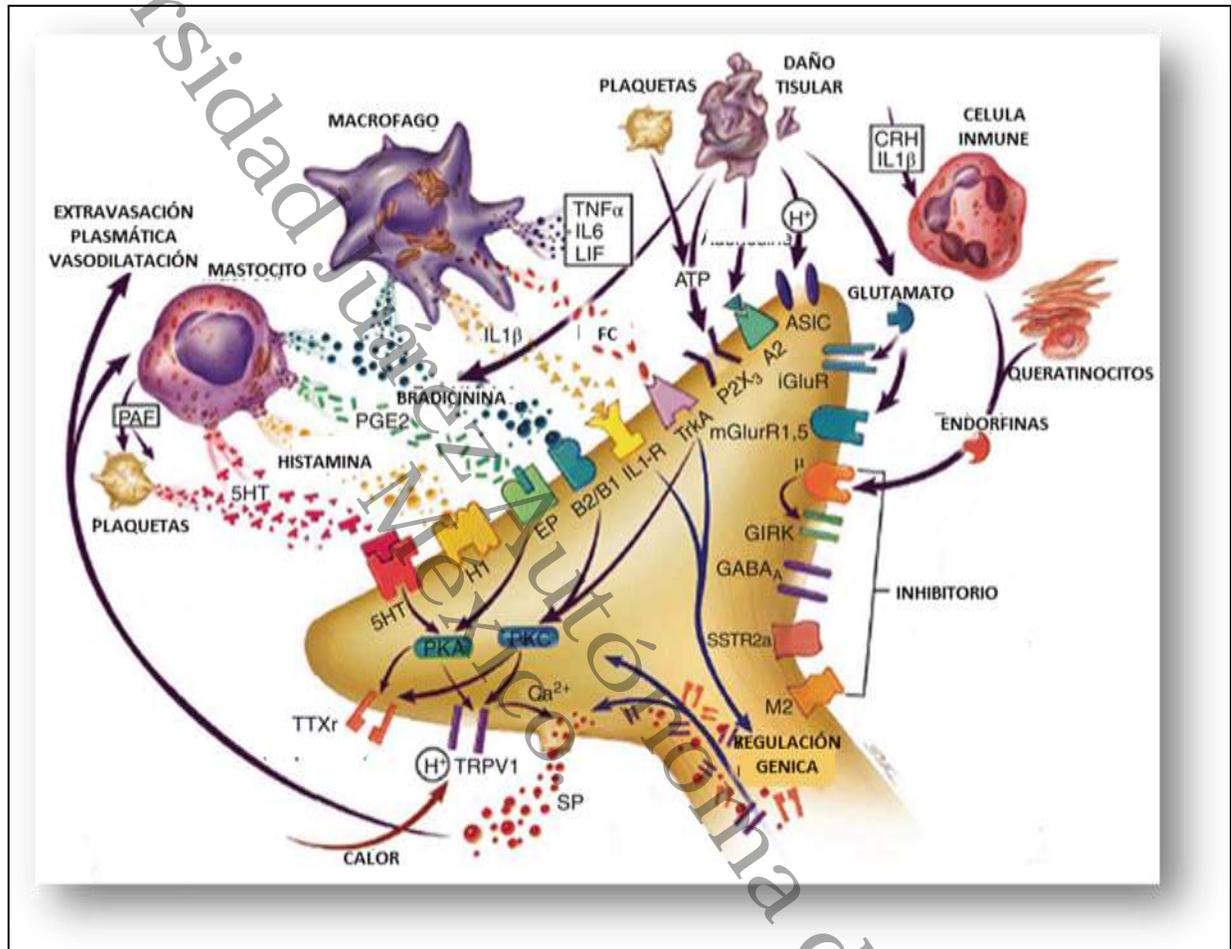


Figura 1. Mediadores químicos inflamatorios periféricos

En el sitio de lesión, la célula tisular dañada, libera productos químicos como histamina, bradiginina, glutamato, interleucinas como IL-6, IL-1, TNF- α que actúan de forma directa e indirecta en la sensibilización de las terminales nerviosas periféricas para producir potencial de acción e inflamación.

Se puede entonces concluir que la sensibilización periférica, en esencia disminuye el umbral nociceptivo y facilita las respuestas nocifensivas para promover una adecuada recuperación de los tejidos. Ésta es la base fisiopatológica del dolor



agudo. Cuando no es manejado correctamente, existe el riesgo de que se genere una sensibilización central y entonces los mecanismos involucrados en el origen y prolongación del dolor son diferentes, muy posiblemente pasando a segundo término a lo que ocurre en la periferia.

1.2 Dolor Postoperatorio

El dolor postoperatorio se define dolor que resulta de una acto quirúrgico y el dolor postoperatorio inmediato (DPOI) es aquel que se produce en las primeras horas después de la cirugía, aunque la mayoría de los estudios sobre dolor postoperatorio agudo lo estudian en un periodo de entre 12 y 24 h.

Se estima que entre 30 y 70% de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico experimentan en algún momento dolor de moderado a severo, situación que se relaciona con el aumento de la morbilidad, costos y disminución del bienestar.

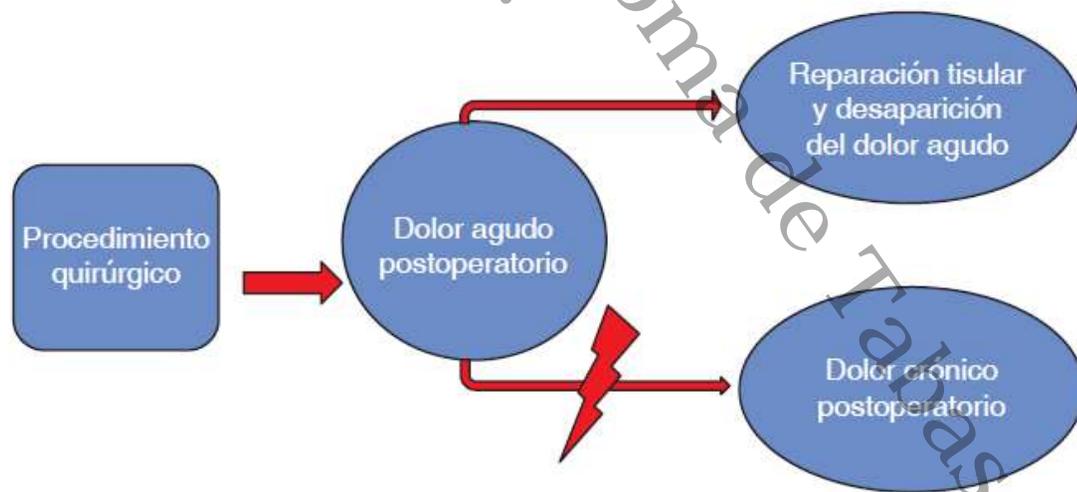


Figura 2. Evolución natural del dolor agudo postoperatorio



La gravedad e intensidad del dolor tras la intervención quirúrgica se correlaciona con la magnitud del daño tisular (ejemplo; tamaño y profundidad de la herida), las comorbilidades y la enfermedad previa. Además, otros aspectos, como son la falta de información previa a la intervención, la ansiedad y el miedo a las complicaciones o una deficiente educación del personal que atiende al paciente pueden potenciar la aparición de dolor. Así también, se ha descrito que existe asociación con el tipo de cirugía, como lo muestran Gerbershagen y cols., Kalkman y cols., (7), y Voulgari y cols., (11), quienes reportan que las cirugías traumatológicas y las abdominales, en especial la colecistectomía, son las que tienen mayores incidencias de dolor postoperatorio.

1.3 Dolor y glutamato

Las señales nocivas de la periferia se transmiten al asta dorsal de la médula espinal a través de las neuronas aferentes primarias. Estas neuronas, así como la mayoría de las interneuronas secundarias en el asta dorsal, son glutamatérgicas (Todd y cols., 2003). Sin embargo, las neuronas aferentes primarias son heterogéneas con respecto al perfil del transmisor y el grado de mielinización, por lo tanto, las propiedades conductoras (Millan 1999; Miller y cols., 2011). La modulación fina y la integración de las señales sensoriales en el asta dorsal están acoplados tanto en la detección y transporte de glutamato tanto en neuronas como en células gliales. Estos incluyen principalmente diferentes tipos / variantes de los subtipos metabotrópicos e ionotrópicos del glutamato (subtipos que prefieren NMDA, kainato y AMPA) y diversos sistemas de transporte para mover el

glutamato a través de la membrana plasmática en ambas direcciones (por ejemplo, captación de glutamato y exocitosis). así como para rellenar las vesículas sinápticas (Larsson y Broman 2011; Osikowicz y cols., 2013). La eficacia de la neurotransmisión glutamatérgica aumenta durante la sensibilización central que se produce en el asta dorsal espinal (Ji y cols., 2003). El desarrollo de este fenómeno requiere algunos cambios espacio-temporales complejos en la maquinaria glutamatérgica y sus sistemas de apoyo que podrían activarse, por ejemplo, por daño a las neuronas sensoriales periféricas y / o estímulos nocivos persistentes. Se piensa que la sensibilización central está involucrada en el desarrollo de las características típicas del dolor crónico: hiperalgesia (percepción amplificada del dolor ante estímulos nocivos) y alodinia (respuesta dolorosa a estímulos inocuos) (Sandkuhler 2009).

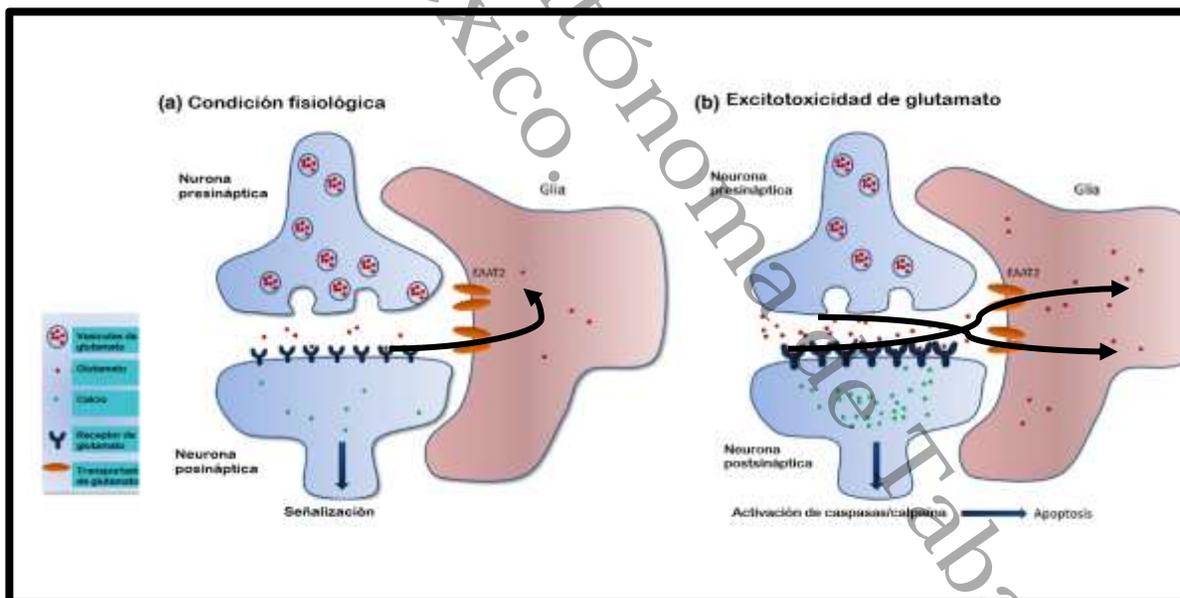


Figura 3. Transmisión glutamatérgica espinal.

La activación de receptores NMDA contribuye a la activación y sensibilización central y por lo tanto favoreciendo el dolor. El glutamato se recaptura en la glía a través de transportadores GLT-1/EAAT2 y de esta manera terminando con el efecto excitador del glutamato.



1.3.1 Ceftriaxona y recaptura de glutamato

Aumento en la expresión de GLT1

La ceftriaxona es un antibiótico β -lactáctico que se ha descrito que puede aumentar la expresión de GLT1 / EAAT2 (Rothstein y cols., 2005), de manera similar otros antibióticos β -lactámicos, tales como la penicilina G y la ampicilina, pero no otros antibióticos sin anillos β -lactámicos, podrían activar el promotor del gen GLT1. Por lo tanto, la inducción de GLT1 se ha relacionado con un efecto neuroprotector de la ceftriaxona en modelos in vitro de neurodegeneración excitotóxica, en un modelo in vivo de ELA como en algunos ensayos clínicos (Rothstein y cols., Berry y cols., 2013).

1.3.2 Ceftriaxona y analgesia

Efectos farmacológicos en los modelos de dolor.

Debido a que se cree que la regulación por disminución de la captación de glutamato contribuye a los mecanismos espinales del dolor, la ceftriaxona como potenciador del transporte de glutamato se ha probado en diferentes modelos animales de dolor agudo o crónico. Por lo tanto, la administración crónica de ceftriaxona previno, redujo o invirtió completamente la hipersensibilidad táctil y / o térmica, así como la conducta dolorosa en el modelo CCI de ratas (Yan y cols., 2009; Ramos y cols., 2010), modelos de ratones de colitis inflamatoria y colorectal y distensión de la vejiga (Yang y cols.; Lin y cols. 2011), modelo de diabetes inducida por estreptozotocina (Gunduz y cols., 2011), modelo de encefalitis



autoinmune (Ramos y cols., 2010) y modelo basado de dolor radicular (Nicholson y cols., 2014). La ceftriaxona también podría atenuar el desarrollo de la tolerancia a la analgesia aguda que ofrecen los opiáceos (Rawls y cols., 2010) o nicotina (Schroeder y cols., 2011). La ceftriaxona es eficaz para contrarrestar el desarrollo de la hipersensibilidad al dolor que suele ocurrir como resultado de la administración crónica de opioides (Chen y cols., 2012). Además, la ceftriaxona es capaz de mejorar el efecto analgésico de la nicotina (Schroeder y cols., 2011).

En algunos modelos, el efecto analgésico por la administración crónica de ceftriaxona fue paralelo al aumento de la captación de glutamato y / o al aumento de la expresión de GLT1 (Hu y cols., 2010; Nicholson y cols., 2014). Además, la reversión de los efectos preventivos o terapéuticos de la ceftriaxona por la regulación farmacológica o antisentido de GLT1 proporcionó argumentos adicionales a favor de la hipótesis de que la potencia analgésica de este compuesto β -lactámico se basa en sus propiedades de mejora del transporte de glutamato.

1.4 Colecistitis y colecistectomía

Las cirugías relacionadas con la vesícula y vía biliar es la entidad quirúrgica con mayor prevalencia que afecta a los países desarrollados (Elwood, 2008, Strasberg, 2008). En los países occidentales, casi todos los cálculos en la vía biliar se encuentran como litiasis vesicular. Las complicaciones de la litiasis biliar incluyen cólico biliar, colecistitis aguda o crónica, coledocolitiasis, colangitis, pancreatitis y carcinoma de vesícula (Elwood, 2008).



1.4.1 Tratamiento

El tratamiento de esta patología se agrupa en dos tipos: tratamiento médico y tratamiento quirúrgico, sin embargo, para los fines de este trabajo haremos referencia al tratamiento quirúrgico.

1.4.2 Tratamiento Quirúrgico

La colecistectomía se realiza de forma abierta y laparoscópica (Keus, 2008). La colecistectomía abierta puede realizarse de dos formas: la forma clásica y la colecistectomía de pequeña incisión. La diferencia entre ambas consta en el tamaño de la incisión siendo la de pequeña incisión inferior de 8 cm (clásicamente 6 cm) (Keus, 2008). La forma clásica sigue siendo usada en muchos países, que no cuentan con la infraestructura para la realización de la colecistectomía laparoscópica y es de primera elección ante la sospecha de un cáncer de vesícula biliar, paciente con embarazo avanzado, cirrosis con hipertensión portal y en casos en los que sea necesario realizar una esfinterotomía transduodenal, además Bablekos (2006), demostró que hay un impacto clínico desfavorable en pacientes con compromiso de la función pulmonar que se someten a colecistectomía laparoscópica, en estos pacientes también estaría indicado una colecistectomía abierta (Bablekos, 2006).



2. JUSTIFICACIÓN

La administración profiláctica de ceftriaxona en los procesos quirúrgicos es una práctica común, sin embargo no se ha analizado si la presencia de ceftriaxona puede aumentar o no la analgesia de los tratamientos tradicionales del dolor postoperatorio.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La ceftriaxona administrada profilácticamente mejora la analgesia postoperatoria?

3.2 HIPOTESIS

H_1 La administración de ceftriaxona aumenta la analgesia producida por el tratamiento de lidocaina preperitoneal del dolor postoperatorio.

H_0 La administración de ceftriaxona no modifica la analgesia producida por el tratamiento de lidocaina preperitoneal del dolor postoperatorio.



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar posible efecto adyuvante analgésico postoperatorio de la administración profiláctica de ceftriaxona.

4.2 Objetivos específicos

- Evaluar el efecto adyuvante analgésico de la administración de ceftriaxona en colecistectomías.
- Evaluar el efecto analgésico postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía y que no se le administró ceftriaxona.
- Comparar la intensidad del dolor postoperatorio entre los pacientes que recibieron y los que no de manera profiláctica ceftriaxona



5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

El presente estudio es clínico, descriptivo, analítico, cuantitativo y comparativo

5.2 Ubicación temporo-espacial

Hospital de Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

5.4 Población

Se estudiaron 35 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de colecistitis no agudizada programados para colecistectomía simple abierta.

5.5 Criterios de inclusión

- Pacientes ambos sexos ASA I y II
- Edad de 20 a 70 años
- Peso entre los 60 y 80 kg
- Sin cardiopatías, sin ninguna contraindicación para efectuar anestesia general inhalatatoia.

5.6 Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicos a Penicilina o Cefalosporinas.
- Trastornos renales.
- Trastornos Psiquiátricos o Neurológicos.



- Pacientes con algún otro tipo de dolor crónico.

5.7 Diseño del estudio

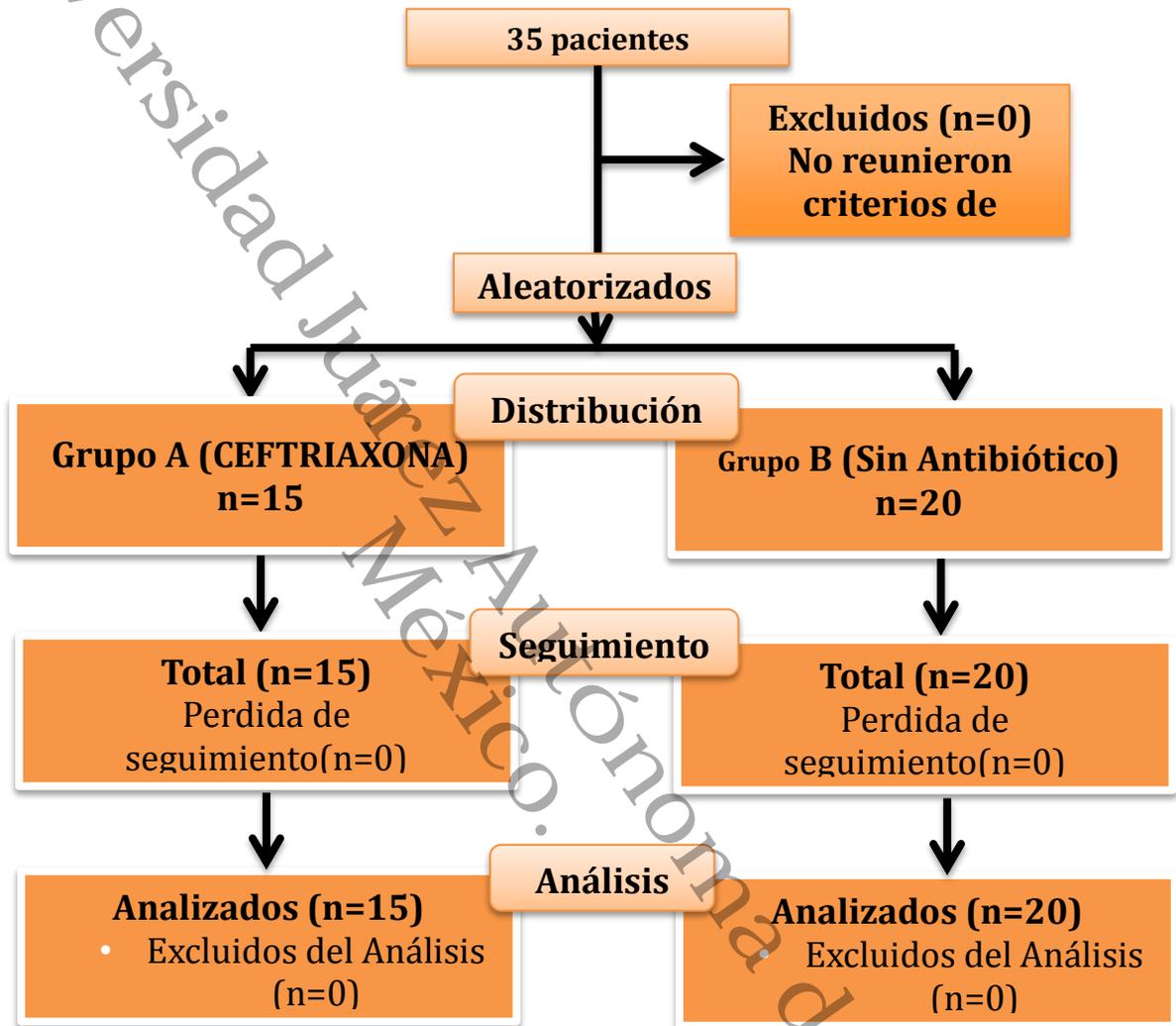


Figura 4. Diagrama de flujo del diseño del estudio



5.8 Procedimiento anestésico

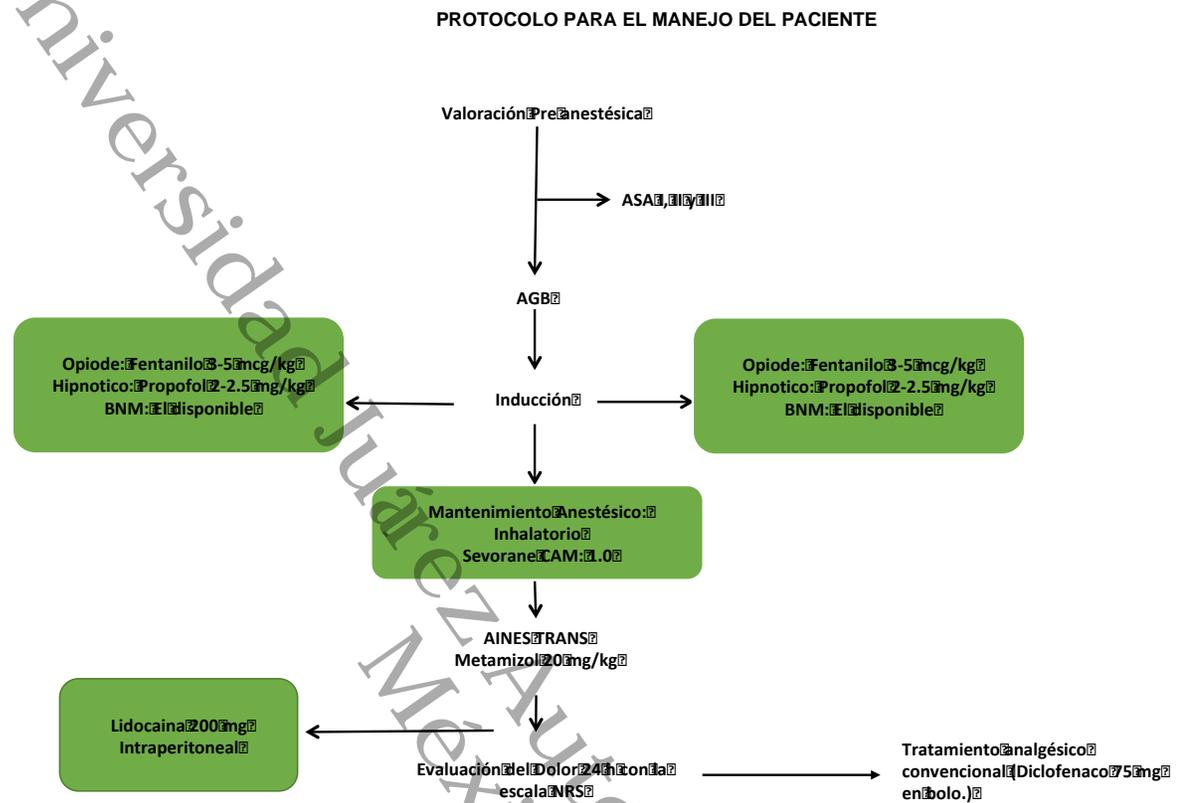


Figura 5. Diagrama de flujo del manejo del paciente

5.9 Consideraciones éticas

Se establece que todos los pacientes que participaron en el presente estudio firmaron previamente una Carta de Consentimiento informado, con la cual se les explican los objetivos y posibles consecuencias derivadas del estudio.

5.10 Análisis estadístico

Se construyeron cursos temporales del dolor postoperatorio tanto en reposo como en movimiento. De los cursos temporales se calculó el área bajo la curva (ABC) como una expresión global de la intensidad de dolor durante el periodo evaluado.



Las variables cuantitativas continuas fueron analizadas mediante medias \pm error estándar y para comparar los promedios se utilizó T de student. Se consideró un valor de p menor a 0.05 para una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el software GraphPad Prism versión 6.0.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



6. RESULTADOS

6.1 Características basales de los pacientes incluidos

En el presente trabajo se estudiaron un total de 35 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía y que requirieron anestesia general. Se formaron dos grupos de estudio; el grupo control que no recibió ceftriaxona profiláctica y al otro grupo que recibió de manera profiláctica ceftriaxona. En la tabla 3 se muestran las características demográficas de los pacientes involucrados en el estudio. La edad promedio fue alrededor de 55 años en el primer grupo y en el otro fue cercano a los 35 años. El peso en ambos grupos fue alrededor de los 70 años. El IMC fue similar en ambos grupos. No hubo diferencia estadística en las variables demográficas que se muestran en la tabla 3, lo que indica que desde este punto de vista los grupos fueron homogéneos.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes sometidos a colecistectomía

	Control	Ceftriaxona	P
EDAD (años)	33.07 ± 3.2	50.25 ± 5.9	0.0018
PESO (kg)	71.6 ± 0.01	66.6 ± 1.59	0.6107
TALLA (m)	1.56 ± 0.01	1.57 ± 0.03	0.7013
IMC	29.44 ± 1.4	27.3 ± 1.59	0.5403

Los datos se muestran como promedio ± el error estándar.

La duración de la cirugía y de la anestesia, el tamaño de la incisión y el consumo de fentanilo se muestran en la tabla 2. El tiempo de cirugía en ambos grupos fue alrededor de la hora con diez minutos, mientras que el tiempo de duración de la anestesia fue cercano a los 100 minutos. El tamaño de la incisión fue cercano a



los 10 cm y el consumo de fentanilo alrededor de los 400. No hubo diferencia estadística en estos parámetros entre los dos grupos de estudio.

Tabla 2. Parámetros clínicos y anestésicos.

	Control	Ceftriaxona	P
Cirugía (min)	70 ± 9.0	72 ± 4.0	0.379
Anestesia (min)	97 ± 10.0	98 ± 4.0	0.587
Incisión (cm)	9.7 ± 0.6	9.13 ± 0.64	0.673
Fentanilo total (µg)	400 ± 16.2	393.75 ± 27.45	0.497

Los datos se muestran como promedio ± el error estándar

6.2. Intensidad del dolor postoperatorio

En la figura 6 se muestra los cursos temporales del dolor postoperatorio evaluado por con la NRS durante 24 horas. Se observa que ambos grupos presentaron dolor de intensidad leve durante las 24 horas de observación. De manera similar se observó cuando al paciente se le evaluó el dolor en movimiento (Toser) que el dolor fue de mayor puntaje pero permanecieron dentro de la categoría de dolor (figura 7). Lo anterior se corroboró cuando se graficó el ABC de los cursos temporales de dolor tanto en reposo como en movimiento (Figura 8 y 9)

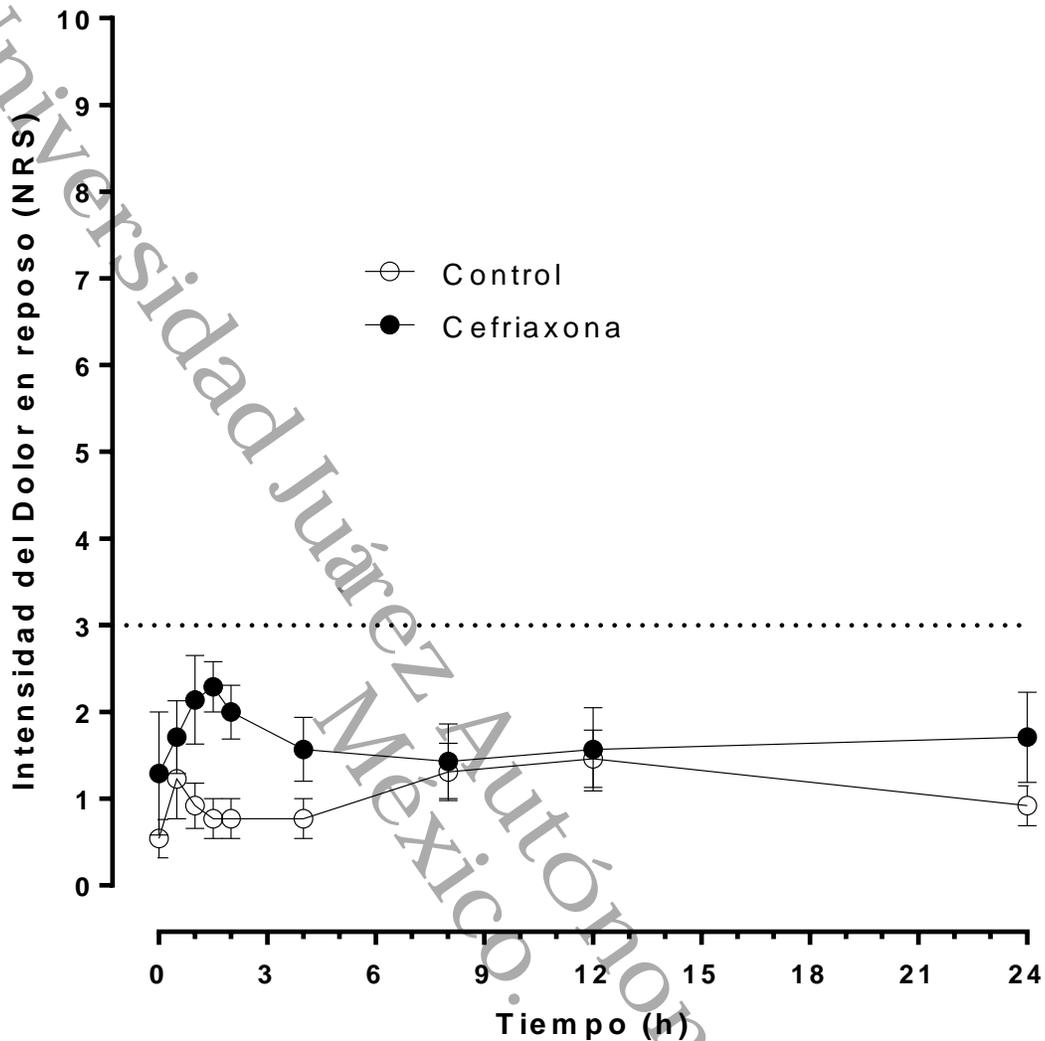


Figura 6. Curso temporal de la intensidad del dolor reposo

Los pacientes fueron sometidos a colecistectomía abierta bajo anestesia general inhalatoria. La analgesia postoperatoria consistió en la administración de lidocaína preperitoneal. Se muestran el grupo que recibió de forma profiláctica 1 g de ceftriaxona (n=15) y el grupo control (n=20) que no recibió antibiótico. Los valores están expresados como promedio \pm el error estándar.

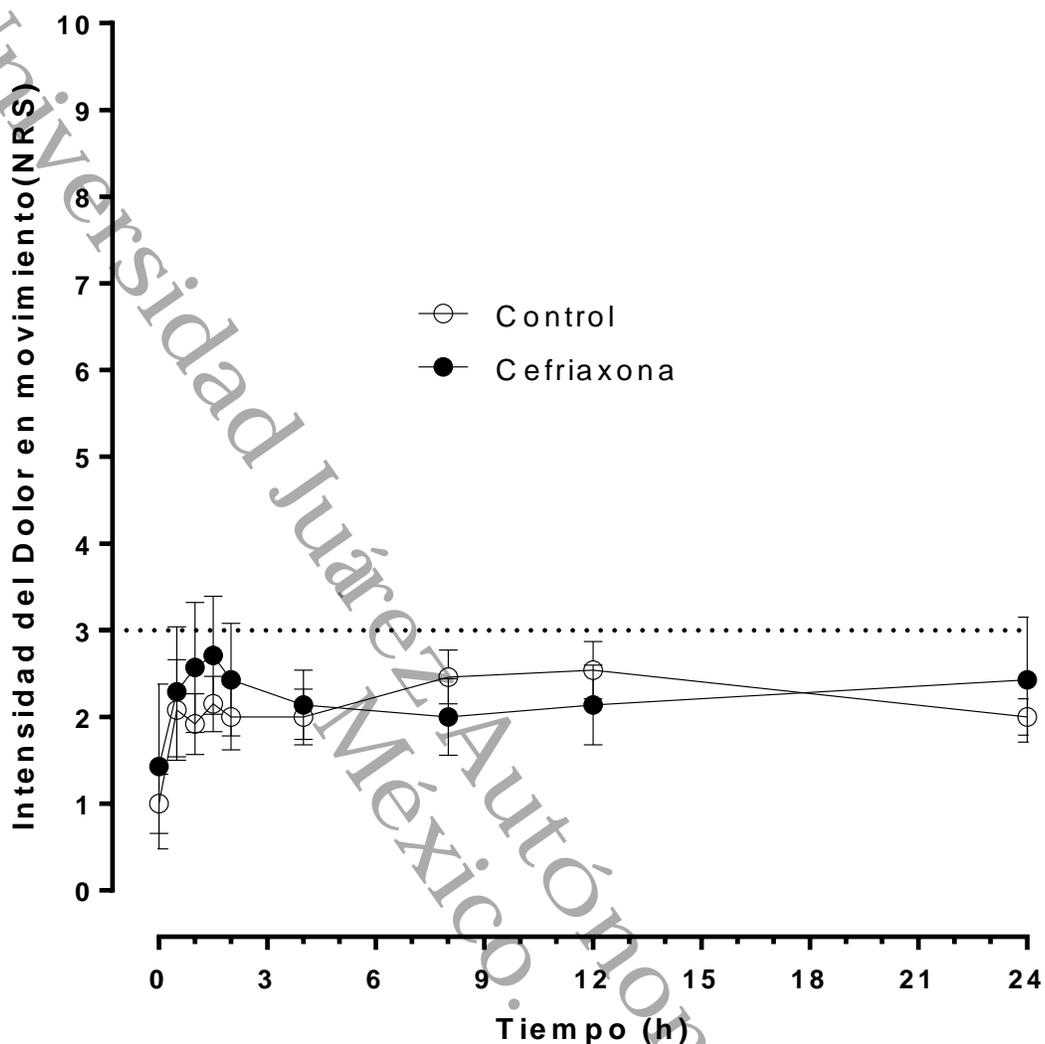


Figura 7. Curso temporal de la intensidad del dolor movimiento

Los pacientes fueron sometidos a colecistectomía abierta bajo anestesia general inhalatoria. La analgesia postoperatoria consistió en la administración de lidocaína preperitoneal. Se muestran el grupo que recibió de forma profiláctica 1 g de ceftriaxona (n=15) y el grupo control (n=20) que no recibió antibiótico. Los valores están expresados como promedio \pm el error estándar.

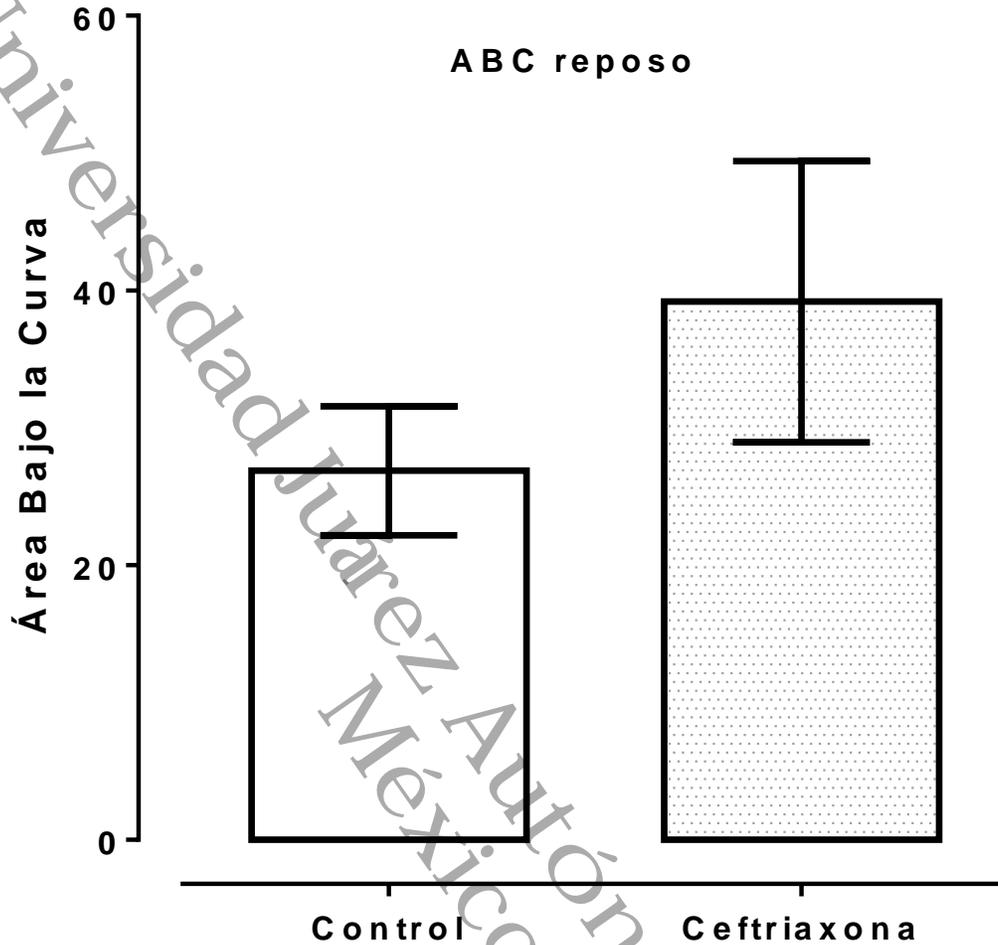


Figura 8. Área bajo la curva de los cursos temporales de dolor en reposo.

Los pacientes fueron sometidos a colecistectomía abierta bajo anestesia general inhalatoria. La analgesia postoperatoria consistió en la administración de lidocaína preperitoneal. Se muestran el grupo que recibió de forma profiláctica 1 g de Ceftriaxona (n=15) y el grupo control (n=20) que no recibió antibiótico. Los valores están expresados como promedio \pm el error estándar del área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes.

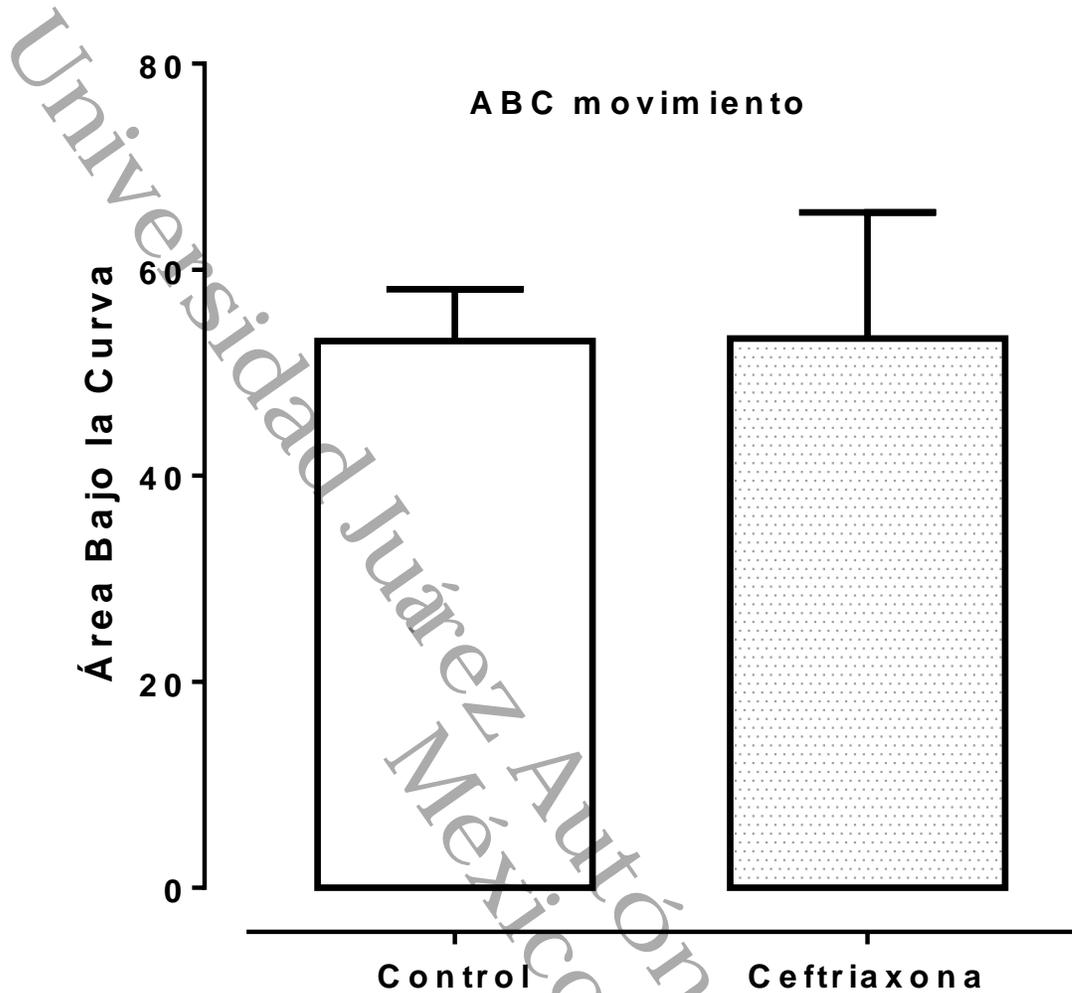


Figura 9. Área bajo la curva de los cursos temporales de dolor en movimiento

Los pacientes fueron sometidos a colecistectomía abierta bajo anestesia general inhalatoria. La analgesia postoperatoria consistió en la administración de lidocaína preperitoneal. Se muestran el grupo que recibió de forma profiláctica 1 g de Ceftriaxona (n=15) y el grupo control (n=20) que no recibió antibiótico. Los valores están expresados como promedio \pm el error estándar del área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales correspondientes.



7. DISCUSIÓN

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación con excelente acción bactericida contra muchos bacilos aerobios gramnegativos, estafilococos susceptibles a la metilina, neumococos, estreptococos del grupo B, *Neisseria* spp., *Moraxella catharralis* y *Hemophilus influenzae*. Tiene una vida media sérica mayor las otras cefalosporinas y se distribuye bien en todos los espacios corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo durante la inflamación (Beam TR, 1985). Hoy día, en muchos países, incluyendo el nuestro, se utiliza una sola dosis preoperatoria de ceftriaxona para la profilaxis quirúrgica, incluso en condiciones en las que se debería preferir la cefazolina por su alta actividad contra los estafilococos y otras bacterias grampositivas (Esposito S, 1999; Gillespie WJ y cols., 2010; Periti P, 2000). En nuestro estudio, de manera similar a los descrito en la literatura, solo se utilizó una sola dosis (1 mg) de ceftriaxona. No probamos la actividad analgésica de dosis múltiples de ceftriaxona probablemente debido a la posibilidad de daño del antibiótico sobre la flora intestinal (ver más abajo). Macaluso A y cols., (2013) reportaron efecto analgésico postquirúrgico de una dosis preoperatoria única de ceftriaxona para la profilaxis antimicrobiana en una condición de dolor neuropático crónico (compresión de la mediana o nervio cubital), el cual es un dolor mixto es decir dolor neuropático que posiblemente se resuelve posterior a la cirugía, pero se puede combinar con un dolor inflamatorio posquirúrgico. Sin embargo, en ese estudio, el umbral de dolor mecánico aumentó en todos los pacientes que recibieron dosis preoperatoria única de ceftriaxona, aunque no se utilizó una escala convencional para evaluar el dolor. Nuestros datos



muestran por primera vez que la ceftriaxona 1 g como dosis única profiláctica en colecistectomía abierta se evalúa su posible efecto analgésico o como adyuvante analgésico mediante la escala numérica del dolor (NSR), es importante mencionar que nuestros resultados no muestran incremento en el efecto analgésico con respecto a lo observado en los pacientes control. Una posible explicación a lo anterior es que la dosis utilizada (1g) no sea suficiente para producir analgesia, ya que la dosis utilizada en el estudio de Macaluso y cols., (2013) fue de 2 g, como se ha mencionado en párrafos anteriormente la dosis mas utilizada con fines profiláctico de ceftriaxona es de 2 g. Otra es el tiempo entre la administración y la evaluación del dolor. En este sentido ceftriaxona alivia el dolor neuropático en ratas al aumentar la expresión de GLT-1 en la médula espinal (Macaluso A y cols., 2013). Cabe destacar que una dosis única de ceftriaxona fue suficiente para aumentar la expresión de GLT-1 en el asta dorsal de la médula espinal después de 6 horas lo cual correlaciona con el efecto analgésico. La dosis parenteral de la ceftriaxona es generalmente bien tolerada en pacientes sin antecedentes de reacciones alérgicas a betalactámicos (Bean TR). La demostración de la actividad analgésica de la ceftriaxona en humanos podría sentar las bases para los estudios clínicos con ceftriaxona, sola o con antagonistas de receptores de glutamato, en el tratamiento de los trastornos del dolor que son difícil de tratar. Sin embargo, si se utilizara múltiples dosis de ceftriaxona podría causar trastornos intestinal y facilitar la resistencia a los antibióticos.



8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

8.1 Conclusiones

El grupo que se le administró 1 g de ceftriaxona no mejoró la analgesia postoperatoria observada con la administración preperitoneal de lidocaína.

8.2 Recomendaciones

Continuar con el estudio evaluando dosis diferentes con 2 gr de ceftriaxona u otros antibióticos betalactámicos que actúan facilitando la recaptura de glutamato a nivel espinal.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



9. REFERENCIAS

- Bablekos GD, Michaelides SA, Roussou T, Charalabopoulos KA. Changes in breathing control and mechanics after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Arch Surg*. 2006;141(1):16-22.
- Beam TR Jr. Ceftriaxone: a beta-lactamase-stable, broad-spectrum cephalosporin with an extended half-life. *Pharmacotherapy*. 1985;5(5):237-53.
- Berry JD, Shefner JM, Conwit R, Schoenfeld D, Keroack M, Felsenstein D, Krivickas L, David WS, Vriesendorp F, Pestronk A, Caress JB, Katz J, Simpson E, Rosenfeld J, Pascuzzi R, Glass J, Reznia K, Rothstein JD, Greenblatt DJ, Cudkovic ME; Northeast ALS Consortium. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61177.
- Chen CC, Zimmer A, Sun WH, Hall J, Brownstein MJ, Zimmer A. A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(13):8992-7.
- Chen, L. Yang, G., Grosser, T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 2013, vol. 104, p. 58-66.
- Cole E. Pain Management: Classifying, understanding, and treating pain. *Hospital Physician*, 2002, vol. 23.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain*. 2000;1(3Suppl):35-44.
- Downing JE, Miyan JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today*. 2000 Jun;21(6):281-9.
- Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin North Am*. 2008;88(6):1241-52
- Esposito S. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for any surgical procedure? *J Chemother*. 1999 Dec;11(6):556-64.
- Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Meissner W. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1237-45.



- Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3)
- Gunduz O, Oltulu C, Buldum D, Guven R, Ulugol A. Anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of ceftriaxone in streptozocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett.* 2011;491(1):23-5.
- Hu Y, Li W, Lu L, Cai J, Xian X, Zhang M, Li Q, Li L. An anti-nociceptive role for ceftriaxone in chronic neuropathic pain in rats. *Pain.* 2010;148(2):284-301.
- Ji X, Saha S, Martin GE. The origin of glutamatergic synaptic inputs controls synaptic plasticity and its modulation by alcohol in mice nucleus accumbens. *Front Synaptic Neurosci.* 2015;7:12.
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain.* 2003; 05(3):415-23.
- Keus F, Ahmed Ali U, Noordergraaf GJ, Roukema JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic vs. small incision cholecystectomy: Implications for pulmonary function and pain. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(3):363-73.
- Kidd, B. L., and L. A. Urban. "Mechanisms of inflammatory pain." *British journal of anaesthesia.* 2001; 87.1: 3-11.
- Larsson M, Broman J. Synaptic plasticity and pain: role of ionotropic glutamate receptors. *Neuroscientist.* 2011 Jun;17(3):256-73.
- Lin Y, Roman K, Foust KD, Kaspar BK, Bailey MT, Stephens RL. Glutamate Transporter GLT-1 Upregulation Attenuates Visceral Nociception and Hyperalgesia via Spinal Mechanisms Not Related to Anti-Inflammatory or Probiotic Effects. *Pain Res Treat.* 2011;2011:507029.
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008;137(3):473-7.
- Macaluso A, Bernabucci M, Trabucco A, Ciolli L, Troisi F, Baldini R, Gradini R, Battaglia G, Nicoletti F, Collini S. Analgesic effect of a single preoperative dose of the antibiotic ceftriaxone in humans. *J Pain.* 2013 Jun;14(6):604-12.



- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999; 57(1):1-164.
- Miller KE, Hoffman EM, Sutharshan M, Schechter R. Glutamate pharmacology and metabolism in peripheral primary afferents: physiological and pathophysiological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2011 Jun;130(3):283-309.
- Nicholson KJ, Gilliland TM, Winkelstein BA. Upregulation of GLT-1 by treatment with ceftriaxone alleviates radicular pain by reducing spinal astrocyte activation and neuronal hyperexcitability. *J Neurosci Res.* 2014;92(1):116-29.
- Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Exp Physiol.* 2013 Feb;98(2):372-84.
- Periti P. Ceftriaxone for surgical prophylaxis: clinical experience and pharmacoeconomics. *J Chemother.* 2000 Sep;12 Suppl 3:2-4.
- Ramos KM, Lewis MT, Morgan KN, Crysedale NY, Kroll JL, Taylor FR, Harrison JA, Sloane EM, Maier SF, Watkins LR. Spinal upregulation of glutamate transporter GLT-1 by ceftriaxone: therapeutic efficacy in a range of experimental nervous system disorders. *Neuroscience.* 2010 Sep 15;169(4):1888-900.
- Rawls SM, Baron DA, Kim J. beta-Lactam antibiotic inhibits development of morphine physical dependence in rats. *Behav Pharmacol.* 2010;21(2):161-4.
- Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature.* 2005;433(7021):73-7.
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev.* 2009;89(2):707-58.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002; Suppl:1062-7.
- Schroeder JA, Quick KF, Landry PM, Rawls SM. Glutamate transporter activation enhances nicotine antinociception and attenuates nicotine analgesic tolerance. *Neuroreport.* 2011;22(18):970-3.



- Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol.* 1991;66(1):228-46.
- Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2804-11.
- Todd AJ, Hughes DI, Polgár E, Nagy GG, Mackie M, Ottersen OP, Maxwell DJ. The expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in neurochemically defined axonal populations in the rat spinal cord with emphasis on the dorsal horn. *Eur J Neurosci.* 2003 Jan;17(1):13-27.
- Voulgari A, Lykouras L, Papanikolaou M, Tzonou A, Danou-Roussaki A, Christodoulou G. Influence of psychological and clinical factors on postoperative pain and narcotic consumption. *Psychother Psychosom.* 1991;55(2-4):191-6
- WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120(11):3742-4.
- Yan H, Li CM, Li YL, Gong ZH. Effect of spinal glutamate transporter 1 on chronic constriction injury of sciatic nerve and morphine tolerance of rats. . 2009;44(6):581-5.
- Yang M, Roman K, Chen DF, Wang ZG, Lin Y, Stephens RL Jr. GLT-1 overexpression attenuates bladder nociception and local/cross-organ sensitization of bladder nociception. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(6):F1353-9.
- Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.