



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HOSPITAL CENTRAL " DR. IGNACIO MORONES
PRIETO "**

**DEXMETOMIDINA UNA ALTERNATIVA PARA
PACIENTES SOMETIDOS A
COLANGIOPANCREATOGRAFIARETROGRADA
ENDOSCOPICA (CPRE)**

**PROTOCOLO PARA TESIS DE
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA**

PRESENTA

DRA. SAMIE REYES DE ALBA

**ASESORES CLINICO
DR. FRANCISCO ROMO SALAS**

**ASESOR METODOLOGICO
DR. JOSUE SIDONIO RODRIGUEZ C.
M.A. PETER B. MANDEVILLE**

**COASESOR
DR J. HUMBERTO TAPIA PEREZ**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

REGISTRO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

DATOS GENERALES

TITULO DEL PROYECTO

**DEXMEDETOMIDINA UNA ALTERNATIVA PARA SEDACION EN
PACIENTES SOMETIDOS A
COLANGIOPANCREATOGRAFIARETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE)**

AREA DE INVESTIGACION

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

SUBAREA DE INVESTIGACION

ANESTESIOLOGIA

LINEA DE INVESTIGACION.

ANESTESIA ENDOVENOSA

FECHA DE INICIO
01- nov-2006

FECHA DE TERMINACION
01 – enero - 2007

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

APELLIDO PATERNO Reyes
MATERNO De Alba
NOMBRE(S) Samie
ADSCRIPCION Departamento de Anestesiología
CARGO Residente de 3er año de Anestesiología
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura de Médico PERTENECE AL
H.C. Si A LA U.A.S.L.P. Si

AUTORIZACIÓN

DEL DEPARTAMENTO Si
DIVISIÓN Si
SUBDIRECCIÓN _____

CO-INVESTIGADORES ASOCIADOS

APELLIDO PATERNO: Romo
APELLIDO MATERNO: Salas
NOMBRE: Francisco
ADSCRPCIÓN: Departamento de Anestesiología
CARGO: Asesor Clínico y Miembro del comité científico en Anestesiología
NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: Especialidad en anestesiología y Subespecialidad en Medicina Crítica y Algología.
PERTENECE AL H.C.: Si A LA U.A.S.L.P. Si

APELLIDO PATERNO Rodríguez
APELLIDO MATERNO Cuevas
NOMBRE Josúe Sidonio
ADSCRIPCIÓN Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
CARGO Asesor Metodológico
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Médico Ginecólogo y Obstetra Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
PERTENECE AL H.C. Sí A LA U.A.S.L.P. Sí

APELLIDO PATERNO Manderville
NOMBRE Peter
ADSCRIPCIÓN Facultad de Medicina de la U.A.S.L.P.
CARGO Asesor Clínico-Metodológico
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS
PERTENECE AL H.C. No A LA U.A.S.L.P. Sí

APELLIDO PATERNO Tapia
MATERNO Pérez
NOMBRE J. Humberto
CARGO Co-asesor Clínico-Metodológico
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Médico Cirujano
PERTENECE AL H.C. No A LA U.A.S.L.P. Sí

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.

DEPARTAMENTO: Anestesiología
JEFE DE DEPARTAMENTO O SERVICIO: Dr. Octavio Alfredo Castillero Glz.
FIRMA _____

DEPARTAMENTO Sala de Hemodinamia
GASTROENTEROLOGO INTERVENCIONISTA: Sergio Solana Setién.
FIRMA _____

INTENCION DIDÁCTICA.

TIPO DE TESIS: Licenciatura _____ Especialidad X Subespecialidad _____
Maestría _____ Doctorado _____

INDICE

INTRODUCCION.....	8
MARCO TEORICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
JUSTIFICACION.....	37
OBJETIVOS.....	38
HIPOTESIS.....	38
TIPO DE ESTUDIO.....	39
LUGAR Y DURACION	40
UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	40
CRITERIOS DE INCLUSION.....	41
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	41
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	42
METODOLOGIA ESTADISTICA.....	46
ASPECTOS ETICOS.....	46
RECURSOS.....	46
FINANCIAMIENTO.....	47
MATERIAL Y METODOS.....	47
ANALISIS DE DE LOS DATOS.....	48
DISCUSION.....	69

CONCLUSIONES.....	71
BIBLIOGRAFIA	72
ANEXOS.....	76

INTRODUCCION

Los pacientes que atendemos en nuestra práctica diaria como anesthesiólogos requieren la administración de fármacos coadyuvantes de anestésicos para lograr una correcta medicación y bienestar en el quirófano, que proporcionen estabilidad hemodinámica, sedación, inmovilidad del campo quirúrgico y analgesia.

Existen en la actualidad fármacos para tratar de lograr todos estos objetivos, y otros, como dexmedetomidina que ha sido y sigue siendo estudiada con el fin de determinar la posible utilidad y seguridad de su administración para proporcionar entre otros aspectos sedación y analgesia.

El uso de alfa 2 agonistas como la Clonidina; y actualmente la Dexmedetomidina, son de utilidad en anestesiología desde hace años como coadyuvantes del acto anestésico, en diferentes vías accesibles como intravenoso, intratecal, intramuscular y peridural, con sus indicaciones y contraindicaciones; así como limitaciones en su uso.

La Dexmedetomidina es una nueva clase de droga que proporciona una adecuada sedación y analgesia; se ha utilizado en procedimientos quirúrgicos como cirugía general, ortopedia, oncológica, vascular, etc. Manteniendo una estabilidad cardiovascular, disminuyendo el consumo de agentes anestésicos durante el transoperatorio y favoreciendo la emergencia.

El empleo de fármacos alfa 2 agonistas reduce la respuesta hemodinámica a la intubación y extubación, así como atenúan la respuesta del estrés a la cirugía, mediados por la reducción del tono simpático favorecido por la estimulación de los receptores alfa 2. Se caracterizan también por permitir un mantenimiento de la ventilación espontánea.

Los fármacos sedantes utilizados por los médicos anesthesiólogos o intensivistas en las salas de UTI, producen depresión respiratoria dosis-dependiente, así como descenso del tono simpático, lo que a su vez deprime el sistema cardiovascular y no proporcionan una adecuada analgesia por sí mismos.

En la sedación, se utiliza Propofol o benzodiazepinas con opioides, la medición del grado de sedación e hipnosis se ha visto facilitada por el monitor del estado hipnótico Índice Biespectral (BIS). Cuando el paciente se encuentra en niveles de sedación entre 40-60, para volver a niveles superficiales conlleva una latencia de tiempo variable, esto es facilitado cuando se emplea Clonidina o Dexmedetomidina. Ya que la respuesta a estímulos verbales, o de contacto físico en niveles profundos de sedación, se despiertan orientados, pasando a niveles de BIS superiores a 80.

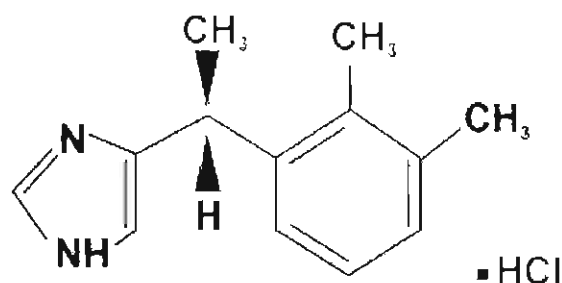
Los alfa 2 agonistas son los pocos medicamentos que proporcionan una sedación activa, la cual nos facilita procedimientos diagnósticos o terapéuticos en los cuales se requiere la cooperación del paciente durante el transoperatorio, una pronta recuperación, disminución de la ansiedad e incorporación con sus familiares.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

DEXMEDETOMIDINA

Principales aspectos farmacológicos de la dexmedetomidina.



Peso Molecular: 236.7

Figura 7. Estructura química de la Dexmedetomidina (Modificada de Uso clínico de la Dexmedetomidina, Dr. Herman Linde, 2005)

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico de uso veterinario.

La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α -2/ α -1 de 1620, la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como clonidina o xylazina.

Es un fármaco agonista α -2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad por los receptores α -2 adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la clonidina. Este último es un α -2 agonista disponible para su empleo en anestesiología, pero que a diferencia de la dexmedetomidina se comporta como un agonista parcial sobre el receptor α -2. En principio no parece tener afinidad por los receptores β adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos serotoninérgicos, opioides tipo μ y δ . GABA y benzodiacepínicos. Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil)etil]imidazol monoclóhidrato.

Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, siendo su peso molecular de 236.7.

El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de 157° C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar.

Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200 µg/ml en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25° C), no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un período prolongado de tiempo (unos 5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 años a 5°, 25° ó 35° C) ⁽¹⁾

Farmacocinética

Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, habiéndose calculado en voluntarios sanos tras una dosis IV, un volumen de distribución de unos 300 litros, con una amplia distribución tisular y ajustando su cinética a un modelo tricompartmental ⁽²⁾.

En voluntarios sanos, a quienes se les administró dexmedetomidina en forma de dosis únicas IM de 0,5-1,0 y 1,5 µg/Kg, Scheinin et al ⁽³⁾, obtuvieron unos tiempos para lograr la máxima concentración plasmática de 1,6 a 1,7 horas, con una vida media de eliminación de 1,6 a 2,4 horas, un aclaramiento plasmático total de 0,7 a 0,9 l/h/Kg y un volumen aparente de distribución de 2,1 a 2,6 l/Kg.

La relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas de dexmedetomidina y las variables farmacodinámicas estudiadas (nivel de vigilancia, presiones sanguíneas y niveles plasmáticos de norepinefrina) fue consistente con un modelo farmacodinámico lineal ⁽³⁾

En voluntarios sanos anestesiados con isoflurano se obtuvo un valor de aclaramiento sistémico de 0,495-0,520 l/h/Kg y un volumen de distribución en estado de equilibrio de 1,47-1,33 l/Kg, siendo la vida media de distribución (α) y de eliminación (β) de unos 9 minutos y de 2,25 horas respectivamente ⁽⁴⁾.

Dyck et al. estudiaron la farmacocinética de dexmedetomidina en voluntarios administrándoles 2 µg/kg de dexmedetomidina por vía IV o IM obtuvieron una vida media terminal de 385 ± 144 minutos, un aclaramiento plasmático de 0,511 ± 0,125 l/min y un volumen de distribución en estado de equilibrio de 194 ± 28,7 litros.

Talke et al, estudiaron la farmacocinética de dexmedetomidina en pacientes quirúrgicos a los que se les administró una infusión continua de dexmedetomidina postoperatoria a la dosis necesaria para alcanzar una concentración plasmática de 600 picog/ml. De los resultados del estudio se dedujo que un modelo farmacocinético

bicompartimental se ajustaba mejor a las características de dexmedetomidina, sin que la adición de un tercer compartimento se justificara estadísticamente.

Tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y α -glicoproteína ácida^(5,6)

El metabolismo de la dexmedetomidina es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación, el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glururónidos.

La dexmedetomidina es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del citocromo P450. Los dos enantiómeros de la medetomidina, dexmedetomidina y el L-enantiómero MPV-1441, se comportan como inhibidores *in vitro* del sistema microsomal P450, pero sólo tienen efectos clínicamente significativos, tales como el alargamiento del tiempo de eliminación de la aminopirina o el tiempo de sueño con hexobarbital a dosis a las que se produciría un efecto sedante excesivo.

El metabolismo de dexmedetomidina se ve afectado por la insuficiencia hepática. Los pacientes con fallo hepático grave a quienes se les administró dexmedetomidina mostraron un significativo aumento del volumen de distribución (3,2 en la hepatopatía frente a 2,2 l/Kg) y de la vida media de eliminación (7,5 frente a 2,6 horas). con una disminución de su aclaramiento plasmático (0,32 en la insuficiencia hepática frente a 0,64 l/h/Kg).

En 6 voluntarios con insuficiencia renal la farmacocinética de dexmedetomidina difirió de los parámetros hallados en voluntarios sanos, siendo la única diferencia encontrada que la vida media de eliminación se vio acortada en los voluntarios con insuficiencia renal ($113,4 \pm 11,3$ frente a $136,5 \pm 13$ minutos; $p < 0,05$). la sedación se prolongó en los voluntarios con enfermedad renal.

Venn et al⁽⁷⁾, han investigado la farmacocinética de dexmedetomidina administrada en infusión continua en pacientes que requerían de cuidados intensivos postoperatorios. Los principales valores obtenidos fueron: la vida media de distribución duró 8.6 minutos, la vida media terminal fue de 3,14 horas, el volumen de distribución en estado de equilibrio alcanzó 173 litros y el aclaramiento medio fue de 48.3 l/h, concluyendo los autores que las variables farmacocinéticas de dexmedetomidina en el postoperatorio de pacientes que requieren cuidados intensivos fueron similares a los previamente encontrados en voluntarios, con la excepción del volumen de distribución en estado de equilibrio.

Se ha investigado también su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica. En ovejas, se ha observado que tras una inyección epidural de dexmedetomidina, la absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, detectándose un retraso de 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial⁽⁸⁾.

En pacientes sometidos a una infusión continua de dexmedetomidina, para alcanzar una concentración plasmática diana de 600 picog/ml durante 60 minutos, al término de ésta se observó, que la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo fue un $4 \pm 1\%$ de la concentración plasmática.

Administrada por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5,6 horas, con un efecto sedante entre 1 y 2 horas después de su administración.

Mecanismo de acción

Dexmedetomidina es un fármaco agonista α -2adrenérgico, su mecanismo de acción es mediante su unión al receptor α -2 adrenérgico.

El receptor media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina).

La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comienzan con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciendo la concentración de 3-5 adenosin monofosfato cíclico (AMPC). Esta molécula es un importante regulador de muchas funciones celulares, actuando mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la enzima protein kinasa.

La inhibición de la adenil ciclasa sería un efecto de la estimulación del receptor α -2, el descenso de la concentración de AMPC no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el aumento del intercambio de sodio hidrogeniones en el interior de las plaquetas, la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal.

Se han realizado numerosos trabajos para dilucidar los mecanismos que explicarían de forma particular las principales acciones farmacológicas de dexmedetomidina ⁽²⁾.

Acción antinociceptiva

Dexmedetomidina ejerce su acción antinociceptiva sobre el receptor α -2A adrenérgico de la médula espinal. La administración sistémica de α -2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva.

Pese al concepto de que la analgesia proporcionada por dexmedetomidina es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección de ésta en el *locus ceruleus* produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas α -2 como atipamezole tanto a nivel del *locus ceruleus*, como intratecalmente ⁽⁹⁾

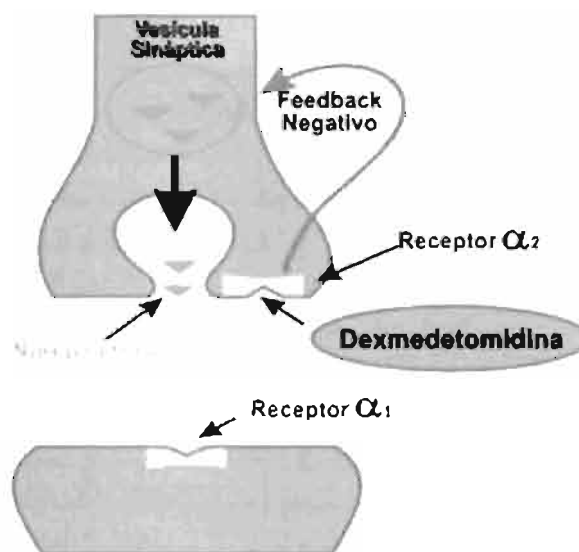


Figura 2 . Receptores alfa-adrenérgicos de dexmedetomidina.
(Modificado de Dr. Herman Linde. Uso clínico de dexmedetomidina).

Acciones hipnótico-sedantes

En ratones la clonidina como la dexmedetomidina, a dosis sedantes, disminuyen de forma dosis-dependiente las concentraciones de AMPc cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista yohimbina.

A nivel de receptores, dexmedetomidina ejercería su acción hipnótico-sedante a nivel del *locus ceruleus* mediante su unión a receptores α -2 provocando una disminución de la liberación de noradrenalina (siendo este efecto inhibido por el antagonista selectivo α -2, atipamezole) ^(10, 11)

Al inhibir la liberación de noradrenalina en el *locus ceruleus*, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, estableciéndose que la disminución de

la neurotransmisión noradrenérgica y la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño.

Acción anestésica

Una de las propiedades farmacológicas de los α -2agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico.

Esto está en relación y puede ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los α -2 agonistas, también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los α -2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles.

El óxido nítrico también juega un papel mediador en las acciones anestésicas de estos fármacos. No se ha encontrado que los receptores imidazolínicos estén implicados en las acciones anestésicas de dexmedetomidina⁽³⁰⁾.

Acciones cardiovasculares

Las acciones cardiovasculares de dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores α -2 adrenérgicos a nivel medular, cerebral y periféricos⁽¹²⁾.

El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debe al estímulo de receptores α -2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca es debida a una depresión simpática de origen central, que deja el tono vagal sin oposición.

Para otros autores también podría deberse a una reducción presináptica de la liberación de noradrenalina o a un efecto vagomimético directo.

La hipotensión subsiguiente que sigue a la hipertensión inicial es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores α -2 presinápticos que se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos.

En el caso de la clonidina se sabe que actúa descendiendo la presión arterial mediante su unión a receptores centrales de tipo α -2 adrenérgico e imidazolínico. Este

efecto hipotensivo de la clonidina se debe a una reprogramación del sistema de los barorreceptores para mantener una presión arterial más baja.

La dexmedetomidina no se conoce ni la localización, ni el receptor responsable de la acción hipotensiva a nivel central.

Acciones ventilatorias

Un estudio de Belleville et al, realizado en voluntarios sanos sugiere que los receptores α -2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración.

Puesto que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnic, los efectos sobre la respiración en este estudio, son explicados por sus autores por el estado de sueño inducido por dexmedetomidina al actuar sobre el *locus ceruleus*.

Acciones renales

Los α -2 agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales.

Acciones endocrinas

Están relacionadas con la disminución del flujo simpático y disminución de catecolaminas circulantes.

La estimulación de receptores α -2 localizados en las células beta del páncreas explica la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina.

Acciones intestinales

La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los α -2 agonistas sobre los receptores de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina.

Los α -2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α -2 adrenoreceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal.

En animales de experimentación la clonidina produce una inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado.

Acciones oculares

Descienden la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos.

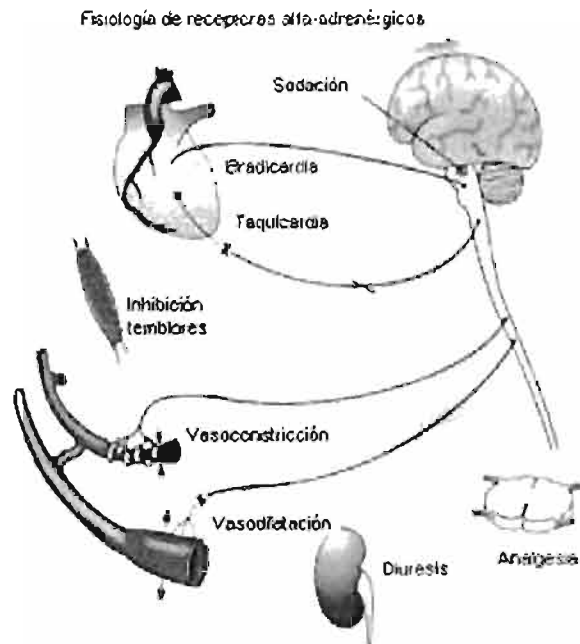


Figura 9. Fisiología de receptores α -adrenérgicos
(Modificado de Dr. Herman Linde. Uso clínico de dextro detomidina).

Farmacodinámica

Las principales acciones farmacológicas de dexmedetomidina comprenden:

Analgesia

En 1974, Paalzow fue el primero en demostrar el efecto analgésico de la clonidina, siendo ampliamente estudiada desde entonces.

Clonidina ha sido empleada por vía oral, rectal, IM, IV y a diferencia de dexmedetomidina son numerosos los estudios en los que se ha estudiado su empleo por vía epidural e intratecal.

Los efectos analgésicos de dexmedetomidina por vía intraespinal han sido estudiados en animales de experimentación y solo se ha publicado un trabajo⁽¹³⁾ en el que se administró a pacientes para tratar el dolor postoperatorio.

En animales de experimentación, anfibios, monos, perros o ratas la administración de dexmedetomidina tanto por vía sistémica como intratecal produce respuestas que pueden ser identificadas como un efecto analgésico.

Los estudios en seres humanos se han llevado a cabo en voluntarios o en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía. Así en voluntarios sanos dexmedetomidina a dosis de 0,25 a 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ iv causaron un descenso significativo en la puntuación de la escala visual análoga en pruebas de dolor causado por un torniquete administrada a pacientes que se iban a intervenir de histerectomía abdominal, dexmedetomidina fue tan efectiva como fentanilo para lograr un efecto analgésico⁽¹⁴⁾.

En pacientes sometidos a cirugía ambulatoria de la mano, la premedicación con 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de dexmedetomidina previa a la cirugía causó una disminución significativa de las necesidades de analgésicos opiáceos y en el postoperatorio ningún paciente del grupo tratado con dexmedetomidina requirió analgesia suplementaria, frente a cuatro en el grupo placebo.

En el postoperatorio de la cirugía del bloqueo tubárico 0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ iv de dexmedetomidina fueron tan efectivos como una dosis de oxicodona en el alivio del dolor postoperatorio y superiores a diclofenaco, causando una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea.

Por último, en pacientes postoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron dexmedetomidina o placebo para conseguir la sedación postoperatoria, el consumo de morfina como analgésico fue un 50% menor en los pacientes sedados con dexmedetomidina.

Sedantes e hipnóticas

El fármaco prototipo del grupo de los α -2 agonistas, la clonidina, presenta unas reconocidas propiedades sedantes. Administrada en dosis de 100-300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ la clonidina produce sedación de manera dosis dependiente.

La Dexmedetomidina presenta unos efectos similares a clonidina cuando se emplea como premedicación, pero con la desventaja con respecto a la clonidina de que no está disponible por vía oral. Los estudios sobre sedación con dexmedetomidina se han realizado en voluntarios y en pacientes.

En voluntarios, dexmedetomidina indujo un estado de sedación que fue valorado mediante una escala visual análoga y mediante métodos objetivos, empleando el análisis de los movimientos sacádicos oculares (movimientos oculares rápidos que tienen la finalidad de poder cambiar rápidamente la fijación ocular de un objeto a otro, y que se ven alterados en los estados de sedación). Este efecto fue dosis dependiente.

En un estudio reciente realizado en 7 voluntarios en los que se administró dexmedetomidina en infusión continua de 50 minutos de duración tras una dosis de carga, se objetivó un claro efecto sedante medido mediante escala visual análoga, descenso de las puntuaciones de la Observer Assessment of Alertness/Sedation de un 31-37% y descenso del índice biespectral o BIS de un 31-36%.

Además, los voluntarios pudieron ser despertados con suma facilidad, volviendo los valores del BIS a sus cifras normales con rapidez⁽¹⁵⁾

Comparado con midazolam para lograr sedación y ansiólisis en cirugía superficial, 2.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IM de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0.7 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam. Además en este estudio dexmedetomidina atenuó el delirio postanestésico inducido por ketamina.

Empleando el test de Maddox-Wing para evaluar el grado de sedación en cirugía con anestesia regional intravenosa, se observó que la administración de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de dexmedetomidina produjo un aumento inicial del grado de sedación que se correspondió con la sensación subjetiva de ésta.

En un estudio en que se usó dexmedetomidina combinada con fentanilo o placebo se comparó con midazolam, valorándose el grado de sedación mediante la escala visual análoga o el test Profile of Mood State, determinándose que se producía un aumento del grado de sedación en todos los grupos, siendo significativamente mayor en el grupo dexmedetomidina-placebo, si bien en los grupos en los que estaba presente dexmedetomidina los pacientes refirieron mayor sensación de cansancio.

Acción sobre los requerimientos anestésicos

Miller et al, descubrieron que la metildopa y la reserpina descendían la CAM de los agentes anestésicos, siendo ambos fármacos reductores de la liberación a nivel central de noradrenalina.

La clonidina es un agonista α -2 adrenérgico que ha sido ampliamente utilizado en el campo de la anestesia: como premedicación, coadyuvante en el mantenimiento, en anestesia locorregional, en técnicas de hipotensión controlada, control del dolor y en el tratamiento de la hiperactividad simpática perioperatoria.

En general, una de las ventajas aportadas por el empleo de clonidina es la de disminuir los requerimientos anestésicos.

Así, en un estudio realizado en pacientes de revascularización miocárdica, el empleo de clonidina provocó una disminución de los requerimientos de sufentanilo del 40%.

Ghignone et al, demostraron una reducción de los requerimientos de fentanilo del 45% en pacientes premedicados con 5 μ g/Kg de clonidina empleando la medición del electroencefalograma para medir la profundidad anestésica.

La dexmedetomidina presenta un comportamiento similar.

En ratas se ha comprobado un descenso de la CAM de halotano cuando se administra dexmedetomidina, siendo este descenso dosis dependiente..

En estudios clínicos en los que dexmedetomidina se ha empleado principalmente como premedicación produce una disminución de requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.

En mujeres ASA II programadas para legrado uterino la premedicación con 0.6 μ g/Kg de dexmedetomidina IV causó una disminución de los requerimientos de tiopental de un 30% ⁽¹⁶⁾, y que en algunos estudios se equiparaba a la lograda por 0,08 μ g/Kg de midazolam.

Durante la histerectomía permitió emplear concentraciones teleespiratorias de isoflurano significativamente más bajas que en el grupo al que se administró placebo o fentanilo ⁽¹⁷⁾.

En varios tipos de cirugía, dexmedetomidina consiguió reducir la dosis de inducción de varios agentes, como tiopental, fentanilo o isoflurano, extendiendo este efecto a las dosis de mantenimiento ⁽¹⁸⁾, que en el caso de isoflurano llegó a una reducción de sus requerimientos del 90% ⁽¹⁹⁾

Cardiovasculares

Clonidina, el fármaco prototipo de este grupo, causa una elevación inicial y transitoria de la presión arterial relacionada principalmente con el uso de dosis altas o la administración endovenosa rápida, su efecto principal a nivel cardiovascular es la producción de hipotensión.

Dexmedetomidina presenta un comportamiento similar. Administrada a dosis altas en bolos, en perros con corazón denervado, produjo un incremento significativo de la presión arterial media que llegó a un 98% de los valores basales, con disminución del índice cardíaco del 59%, y un aumento de las resistencias vasculares sistémicas de hasta un 376%, junto a un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

A nivel coronario, en perros anestesiados, se ha observado una reducción de los requerimientos energéticos del miocardio, permitiendo una adecuación de la oferta a la demanda de oxígeno miocárdico⁽²⁰⁾, mientras que en caso de oclusión intencionada de una arteria coronaria, dexmedetomidina preserva el flujo endocárdico disminuyendo el flujo epicárdico.

En un estudio fue administrada dexmedetomidina a 10 voluntarios sanos por vía IM y en forma de una infusión continua IV de 5 minutos de duración, a la dosis de 2 µg/Kg, y en dos sesiones separadas.

En infusión continua causó un incremento inicial de la presión arterial media del 22% con una disminución de frecuencia cardíaca del 27% desde los valores basales. A las 4 horas de haber finalizado la infusión continua la presión arterial media había descendido en un 20%, con un leve ascenso de frecuencia cardíaca del 5% desde los valores basales.

Sin embargo, el perfil hemodinámico de los voluntarios no mostró cambios importantes tras la administración IM, aunque a las 4 horas de la inyección IM, la presión arterial media había declinado en un 20% y la frecuencia cardíaca subió un 10% desde los valores basales, concluyendo los autores que la administración IM de dexmedetomidina evita los cambios hemodinámicos iniciales, si bien a las 4 horas la alteración hemodinámica es similar a la observada con la infusión continua intravenosa⁽²¹⁾.

En el ámbito clínico muchas referencias sobre sus acciones cardiovasculares provienen de trabajos en los que dexmedetomidina se empleó como premedicación.

En un estudio en el que se administró como premedicación, la dosis de 0,5 a 1,5 µg/Kg causó una disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca (incluso con necesidad de inyectar atropina en tres pacientes), junto con un descenso de los niveles de noradrenalina plasmática, permaneciendo estos efectos al menos durante cuatro horas tras la inyección.

Usada como premedicación proporcionó un menor ascenso de presión arterial y frecuencia cardíaca que el grupo tratado con placebo o fentanilo.

Se han publicado incrementos significativos de la incidencia de hipotensión y bradicardia en pacientes ASA I y II a los que se premedicó con dexmedetomidina intramuscular ⁽²²⁾, la administración de líquidos o atropina corrige este problema sin complicaciones.

En pacientes sometidos a intervenciones de cirugía vascular a los que se les administró dexmedetomidina a la dosis necesaria para conseguir una concentración plasmática de 0.15 ng/ml, 0.30 ng/ml o 0.45 ng/ml desde 1 hora antes de la inducción hasta 48 horas postoperatorias o placebo, se comprobó que intraoperatoriamente, los pacientes tratados con dexmedetomidina tenían unos mayores requerimientos de fármacos vasoactivos para mantener la situación hemodinámica dentro de unos parámetros establecidos, mientras que en el postoperatorio los pacientes a los que se les administró dexmedetomidina tuvieron menos episodios de taquicardia que los del grupo placebo, concluyendo los autores que dexmedetomidina puede ser beneficiosa en pacientes que se intervengan de cirugía vascular pero requieren más intervenciones farmacológicas intraoperatorias para mantener la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Jalonen et al, investigaron los efectos hemodinámicas de dexmedetomidina en un estudio doble ciego y controlado con placebo en 80 pacientes de revascularización coronaria.

Los pacientes recibieron dexmedetomidina en infusión continua a una dosis inicial de 50 ng/Kg/min durante 30 minutos seguidos de una dosis de mantenimiento de 7 ng/Kg/min hasta terminar la cirugía. En comparación con el placebo, dexmedetomidina atenuó el incremento de presión arterial durante la anestesia, aunque incrementó ligeramente las necesidades de líquidos IV para contrarrestar sus efectos vasodilatadores.

Dexmedetomidina disminuyó la incidencia de taquicardia intra y postoperatoria. Además se comprobó que el número medio total de intervenciones requeridas para mantener los parámetros hemodinámicos dentro de unos límites preestablecidos fue significativamente menor en los pacientes del grupo dexmedetomidina que en el grupo placebo (18 ± 7 frente a 22 ± 7 , respectivamente; $p=0,016$).

Los pacientes del grupo dexmedetomidina requirieron una dosis media de efedrina superior a la requerida por los pacientes del grupo placebo, mientras que los pacientes de este último grupo necesitaron de la administración de esmolol para tratar episodios de taquicardia más frecuentemente que los pacientes del grupo dexmedetomidina ($p=0,016$).

En conclusión, dexmedetomidina disminuyó el tono simpático y atenuó la respuesta hiperdinámica a la anestesia y cirugía, pero incrementó la propensión a la hipotensión ⁽²⁹⁾

Respiratorias

La clonidina presenta un efecto depresor respiratorio que es clínicamente importante solo cuando se administra a dosis elevadas, y se aprecia con mayor frecuencia cuando se administra por vía IV.

Cuando es empleada a las dosis recomendadas, la depresión respiratoria no es detectable salvo por estudios de la respuesta hipercápnica ⁽²³⁾.

Por otro lado, la clonidina reduce la broncoconstricción provocada por la histamina en sujetos con asma y utilizada en nebulización atenúa la broncoconstricción en pacientes asmáticos, no habiéndose estudiado este efecto en el caso de la dexmedetomidina.

Tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación. En siete voluntarios sanos que recibieron una infusión de dexmedetomidina de 0.2 ó 0.6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$ por espacio de 50 min, no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios medidos.

Se determinó que con dosis superiores a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ se producía una leve depresión respiratoria, pero que no fue significativamente distinta de la que se pudo objetivar en el grupo placebo.

En pacientes que se intervenían de cataratas y fueron premedicados con dexmedetomidina, en ningún momento la saturación parcial de oxígeno descendió de 90%.

Por último, en un estudio sobre su empleo en dolor postoperatorio, su efecto sobre la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria fue el mismo que el causado por diclofenaco ⁽³¹⁾

Endocrinometabólica

En voluntarios sanos se ha demostrado que dexmedetomidina presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso que se continúa incluso 1 hora después de acabada la infusión.

Similares resultados se han obtenido en pacientes intervenidos de cirugía plástica ⁽²⁴⁾

Los α -2 agonistas presentan una serie de acciones endocrino-metabólicas, principalmente relacionadas con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes.

En voluntarios sanos se ha determinado un descenso dosis dependiente de hasta un 92% en las concentraciones de noradrenalina plasmática tras la administración de dexmedetomidina.

Por otra parte, atenúa la respuesta al estrés de forma dosis dependiente, de estímulos fuertes como la intubación orotraqueal o la cirugía, causando un menor ascenso de noradrenalina, adrenalina, sus metabolitos, cortisol y beta endorfina.

En pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria igualmente causó un descenso importante de la concentración de noradrenalina plasmática (más del 90%).

Se ha indicado como un efecto propio de los α -2 agonistas un incremento en los niveles de glucemia tras la administración de dexmedetomidina que es dosis dependiente y que vuelve a los niveles basales al terminar la administración de dexmedetomidina.

Otras acciones

Dexmedetomidina provoca un descenso de la presión intraocular. Ejerce una acción diurética y natriurética. Dexmedetomidina causa un descenso del flujo sanguíneo cerebral .

Evita el temblor al igual que la clonidina⁽²⁵⁾ .

En algunas especies animales posee una acción neuroprotectora⁽²⁶⁾ .

Inhibe el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal, además de causar sequedad de boca⁽²⁷⁾ .

Estudios sobre sedación en pacientes de Reanimación

Tras realizar ensayos clínicos de fase I y fase II para comprobar la eficacia y seguridad de las infusiones continuas de dexmedetomidina en sujetos sanos y en el postoperatorio de la cirugía cardíaca, se han desarrollado dos ensayos de fase III (401 y 353 pacientes) randomizados, doble ciego y controlados por placebo que han evaluado la seguridad y eficacia de dexmedetomidina en pacientes postquirúrgicos que requiriesen ventilación mecánica y sedación.

La administración del fármaco comenzó a la hora del ingreso de los pacientes, se prolongó durante al menos 6 horas durante el período de intubación de los pacientes y continuó durante al menos otras 6 horas tras la extubación.

Se valoró la eficacia de dexmedetomidina mediante la cantidad de otro agente sedante (midazolam o propofol) o de otro analgésico (morfina) que habría de añadirse para conseguir sedación y analgesia en estos pacientes.

Dexmedetomidina proporcionó sedación efectiva en ambos ensayos con una disminución significativa del consumo de midazolam o de propofol frente al grupo placebo.

En el estudio que englobó a 401 pacientes, la mayoría (60%) de los pacientes que recibieron dexmedetomidina no requirieron sedación de rescate, mientras que la mayoría de los pacientes que recibieron placebo (60%) necesitaron más de 50 mg de propofol para conseguir la sedación.

El consumo medio de propofol a lo largo del estudio fue 7 veces inferior en el grupo tratado con dexmedetomidina que en el grupo placebo: 72 mg frente a 513 mg.

En el otro estudio sobre 353 pacientes los resultados fueron similares.

En cuanto a los requerimientos de morfina, se observó en ambos ensayos una disminución del 50% en los pacientes tratados con dexmedetomidina y además un 43% de estos pacientes no requirió morfina frente a solo un 17% en el grupo placebo.

En un ensayo sobre sedación guiada por el índice bispectral llevado a cabo en pacientes postoperados de cirugía mayor y que requerían ventilación mecánica postoperatoria, dexmedetomidina administrada en infusión continua disminuyó los requerimientos de propofol adicional para lograr el objetivo de sedación propuesto frente al placebo durante la ventilación mecánica ($0,87 \pm 0,21$ frente a $1,52 \pm 0,30$ mg/Kg/h; $p < 0,01$) y durante el destete ($0,17 \pm 0,06$ frente a $0,62 \pm 0,21$ mg/Kg/h; $p < 0,001$). Así mismo, durante el período de administración de dexmedetomidina las necesidades de morfina se redujeron en un 58% ⁽²⁸⁾

Se han estudiado de forma retrospectiva los efectos respiratorios de dexmedetomidina y placebo en 33 pacientes quirúrgicos que necesitaron de cuidados intensivos postoperatorios. No hubo diferencias significativas en las frecuencias respiratorias, saturación de oxígeno, pH arterial y presión parcial arterial de dióxido de carbono entre ambos grupos y curiosamente, la relación presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno fue significativamente mayor en el grupo dexmedetomidina.

En un estudio reciente ⁽²⁹⁾, realizado en el postoperatorio de pacientes que requirieron cuidados intensivos tras cirugía mayor no se pudo constatar que dexmedetomidina en infusión continua de corta duración a las dosis empleadas (0.2-2.5 µg/Kg/h) inhibiera la esteroidogénesis adrenal.

Interacciones

Debido a sus acciones sobre los requerimientos anestésicos, la administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos halogenados causa una disminución de las necesidades de éstos.

Así la administración de dexmedetomidina en infusión continua a dosis necesarias para lograr concentraciones plasmáticas de 0.3 ó 0.6 ng/ml, en procedimientos de cirugía ginecológica, causó un descenso de la CAM de isoflurano desde 0.85% en el grupo control hasta 0.45% en el grupo de la dosis más alta de dexmedetomidina (reducción del 47% de la CAM).

En pacientes sometidos a cirugía electiva, dexmedetomidina administrada a dosis para lograr una concentración plasmática de 0.7 ng/ml, disminuyó la CAM de sevoflurano un 17%, aunque a dosis inferiores de dexmedetomidina no se observó este efecto ⁽³⁰⁾

En estudios isobolográficos en ratas se ha podido comprobar que la interacción entre dexmedetomidina y fentanilo y dexmedetomidina y diazepam es de tipo sinérgico para los efectos anestésicos e hipnóticos de los fármacos implicados.

En voluntarios sanos anestesiados con propofol y alfentanilo y relajados con rocuronio en infusión continua, dexmedetomidina en infusión continua a dosis para mantener concentraciones plasmáticas de 0.6 ng/ml, provocó un incremento de los valores plasmáticos de rocuronio, siendo posible que el efecto vasoconstrictor de dexmedetomidina alterase la farmacocinética del rocuronio ⁽³¹⁾.

Dexmedetomidina disminuyó significativamente el volumen de distribución y el aclaramiento de distribución del tiopental, por lo que consiguió una disminución del 30% de la dosis requerida de tiopental para conseguir cierto efecto sobre el trazado del electroencefalograma ⁽³²⁾

El bloqueante de los canales del calcio, isradipino, antagonizó todos los efectos hemodinámicos a nivel sistémico y coronario de la administración de dexmedetomidina a altas dosis en perros. La administración aguda de nifedipino restituyó la respuesta hipnótica de dexmedetomidina en ratas a las que se había hecho tolerantes a dexmedetomidina mediante su administración crónica, mientras que el tratamiento crónico con verapamilo en ratas incrementó significativamente la duración del efecto hipnótico y anestésico de dexmedetomidina ⁽³²⁾

Seguridad

De acuerdo con los resultados preliminares derivados del estudio de fase III que englobó a un total de 401 pacientes los efectos adversos que más frecuentemente se asociaron con la administración de dexmedetomidina (dosis media empleada de 7.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ durante 15 horas) fueron hipertensión, hipotensión, náuseas, bradicardia y sequedad de boca, mientras que los pacientes del grupo placebo mostraron una incidencia reducida de estos efectos excepto el de hipertensión.

En el otro estudio de fase III hubo más incidencia de hipertensión en el grupo dexmedetomidina pero fue fácilmente corregible. En general, los efectos adversos de dexmedetomidina son derivados de sus propiedades como α -2 agonista⁽²⁸⁾

Dosificación

Ha sido empleada en una amplia variedad de dosis y vías de administración en los diversos estudios y ensayos clínicos.

En los estudios clínicos en los que fue empleado como premedicación, la vía de administración más usada fue la intramuscular, la dosis habitualmente de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

La dosificación empleada en los estudios llevados a cabo en pacientes ingresados en Unidades de Reanimación consistió en una dosis inicial de carga de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ o 6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$ durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0.2 a 0.7 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$ por vía intravenosa.

Comercialmente se sirve envasada en ampollas de cristal con 2 ml de clorhidrato de dexmedetomidina, a una concentración de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, debiendo ser diluida previamente a su utilización con suero salino al 0.9% para lograr una concentración de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Estado actual

Dexmedetomidina fue aprobada por la FDA norteamericana en diciembre de 1999 con la indicación de sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación

mecánica en el ámbito de los Cuidados Críticos durante no más de 24 horas, usada en forma de infusión continua IV.

Dexmedetomidina no está actualmente comercializada en ningún país de la Unión Europea.

En conclusión, nos encontramos ante un fármaco que ha sido estudiado a nivel preclínico y clínico presentando unas interesantes características farmacológicas en cuanto a sus propiedades sedantes, analgésicas, de disminución de los requerimientos de otros fármacos anestésicos y de disminución de la liberación de catecolaminas, con unos efectos adversos relativamente predecibles, derivados de sus acciones como α -2 agonista.

Estas propiedades lo convierten, a nuestro entender, en un fármaco que será objeto sin duda de nuevos estudios y trabajos científicos que nos permitirán dilucidar si finalmente puede llegar a ser una alternativa a tener en cuenta en pacientes que requieran del empleo de técnicas de sedación y analgesia.

INDICE BIESPECTRAL (BIS)

El índice biespectral (BIS), monitoreo derivado de la actividad electroencefalográfica, se usa para medir el componente hipnótico del estado de anestesia.

Los valores menores de BIS (su escala total va de 100 a 0) indican mayor sedación e hipnosis, y de acuerdo a estudios realizados en voluntarios con distintos agentes (propofol, tiopental, isoflurano, midazolam, etc.) se ha determinado que los valores < de 60 se correlacionan con ausencia de conciencia.

El BIS ha demostrado relación con las acciones farmacodinámicas de los agentes sedantes e hipnóticos y guiar de manera segura la dosificación de estos fármacos en el intraoperatorio.

El uso del BIS permite reducir la cantidad de droga hipnótica y sedante suministrada intraoperatoriamente y reduce el tiempo de recuperación postoperatoria inmediata.

Desde hace unos años los investigadores se preguntan si la profundidad de la sedación e hipnosis tiene influencias sobre la disfunción cognitiva postoperatoria que con frecuencia se presenta en los pacientes añosos.

EEG

Este instrumento registra fundamentalmente la actividad eléctrica proveniente de la corteza cerebral a través de electrodos en el cuero cabelludo.

Los potenciales postsinápticos generados a nivel de las células piramidales corticales constituyen la base de este registro.

Centros talámicos no específicos han sido identificados como los probables marcapasos del EEG. Estos centros reciben estimulación desde la sustancia reticular y su patrón de gatillo asincrónico se ve reflejado en la apariencia aleatoria característica del EEG (Figura 4) ⁽³³⁾

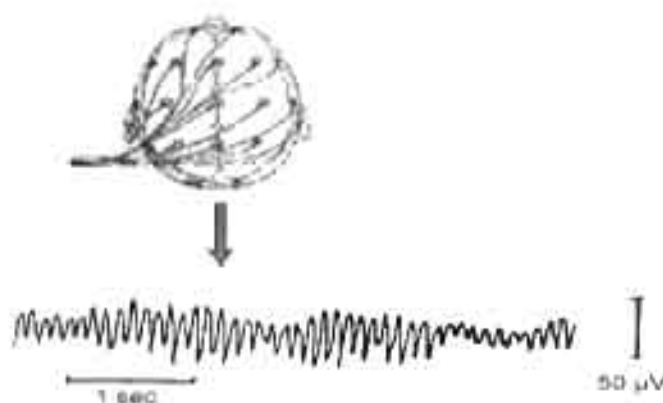


Figura 1. Diagrama de colocación de electrodos y características generales de la señal electroencefalográfica. Modificado de: Advancing Age and Deeper Intraoperative Anesthetic Levels Are Associated with Higher First Year Death Rates Wilson CB, Mahla ME et al. Anesthesiology 2002;96:97.

Los estudios más importantes en relación al efecto de drogas anestésicas en el EEG comienzan alrededor de 1950.

Una de las características fundamentales que permite su incorporación en esta área es que los cambios de la señal se producen gradualmente en relación a la dosis de los distintos anestésicos usados. Estos cambios se caracterizan en general por un aumento de la amplitud, un enlentecimiento de la frecuencia y aparición de periodos de silencio.

La cuantificación de estos cambios a través de algoritmos matemáticos y análisis estadísticos ha permitido incorporar parámetros derivados del EEG calculados en tiempo real en la monitorización del grado de hipnosis durante la anestesia⁽¹³⁾.

Análisis del EEG

Existen diferentes formas de analizar los cambios de la señal electroencefalográfica producida por agentes anestésicos.

A) Métodos de análisis en el dominio del tiempo

Con este tipo de análisis las variaciones de la frecuencia o del voltaje pueden ser cuantificadas en el tiempo.

Un ejemplo de este tipo de análisis es la cuantificación de periodos de silencio (señal con voltaje menor a $0,5 \mu\text{V}$ por más de 0,5 segundos) que en anestesia caracterizan un estado excesivamente profundo (Figura 5).

La medición de este fenómeno a través de la tasa de supresión (proporción de periodos de silencio en el trazado electroencefalográfico) ha sido incorporada en la mayoría de los monitores comercialmente disponibles⁽¹¹⁾.

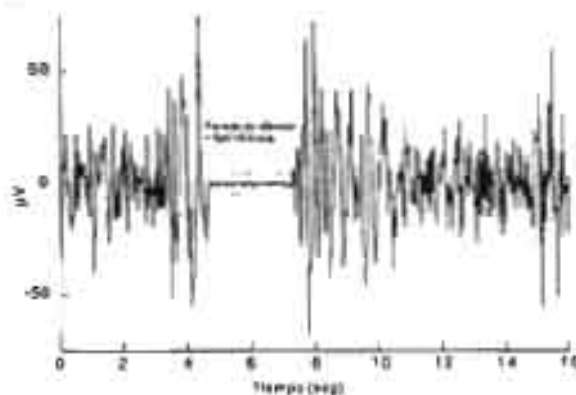


Figura 5. Señal electroencefalográfica que muestra un periodo de silencio entre ráfagas de alta frecuencia. En inglés esto se denomina "burst suppression".

Modificado de: Advancing Age and Deeper Intraoperative Anesthetic Levels Are Associated with Higher First Year Death Rates Weldon CB, Mahla ME *et al*, Anesthesiology 2002:9697.

B) Métodos en el dominio de la frecuencia

Este tipo de análisis examina la actividad de una señal en función de la frecuencia.

La transformación de Fourier se utiliza en este proceso para descomponer el EEG en sus diferentes armónicas de frecuencia. Cada onda sinusoidal o armónica de frecuencia está definida por 3 componentes: amplitud (expresada en μV) que corresponde al voltaje entre el punto de equilibrio y el voltaje máximo, frecuencia (expresado en Hz) que corresponde al número de ciclos por segundo y finalmente el ángulo de fase que refleja el punto de partida de la onda (Figura 6).

En monitorización clínica el resultado de un análisis de Fourier se muestra gráficamente en histogramas de potencia vs frecuencia. Esta representación se conoce como espectro de potencia. Diversos parámetros derivados del espectro de potencia pueden ser usados para describir el efecto hipnótico de las drogas anestésicas⁽¹³⁾.

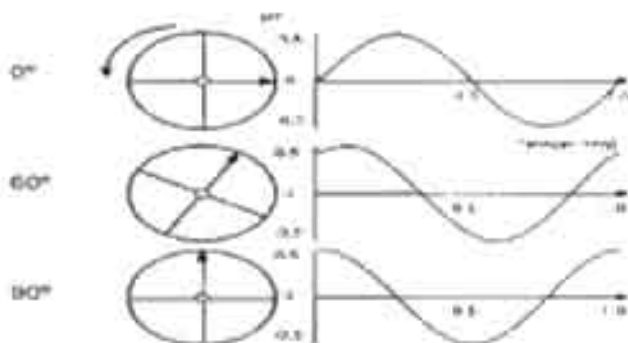


Figura 6. El vector rotatorio gira en contra del reloj, describiendo una onda sinusoidal en el tiempo. El ángulo de fase está determinado por la posición del vector al inicio de la curva. En este caso las curvas se caracterizan por tener diferentes ángulos físicos (0° , 60° y 90°) pero iguales frecuencias (1 Hz) y amplitudes ($0.5\mu\text{V}$).

Modificado de: Advancing Age and Deeper Intraoperative Anesthetic Levels Are Associated with Higher First Year Death Rates Weldon CB, Mahla ME *et al*, Anesthesiology 2002:9697.

C) Análisis biespectral

El análisis biespectral es un método de procesamiento de señales de mayor complejidad que los señalados anteriormente.

En la señal del EEG este método cuantifica el acoplamiento entre las fases de las distintas armónicas de frecuencia. Es decir se correlacionan las fases o puntos de partida de los distintos componentes de frecuencia y se cuantifica su bicoherencia y magnitud.

En forma teórica una fuerte correlación o acoplamiento de fases implicaría menos marcapasos independientes es decir existiría un generador común en las ondas analizadas. En anestesia esto se asociaría a estados más profundos capaces de reducir el número de marcapasos activos ⁽³⁴⁾.

El índice biespectral (BIS) es un parámetro procesado atraumático del EEG que mide directamente el efecto que los fármacos hipnóticos y sedantes tienen sobre el órgano afectado- el cerebro.

El BIS se basa en el EEG del cerebro frontal, el cual refleja el nivel hipnótico. Se calcula a partir de una selección de las características sobresalientes de los espectros energéticos y biespectrales del EEG que mejor pueden distinguir los distintos niveles de hipnosis o de sedación.

El BIS permite conocer el grado exacto de hipnosis de un paciente que va a ser intervenido y determinar así con mayor precisión la dosis que le debe ser suministrada, a través de la medición, con una escala de 0 a 100, del nivel de inconsciencia del enfermo. Información que actualmente, además de la monitorización tradicional, proporciona parámetros clínicos, como la dilatación de la pupila, la vascularización periférica y el ritmo cardíaco.

Funcionamiento del BIS

- La información de EEG se obtiene a través de un sensor colocado en la frente del paciente.
- El sistema BIS procesa la información de EEG y calcula un número entre 0 y 100 que proporciona una medición directa del nivel de consciencia del paciente.
- Un valor BIS cercano a 100 indica que el paciente está despierto.
- Un valor BIS de cero indica la ausencia de actividad cerebral.

- BIS puede contribuir a diferenciar entre las respuestas del cerebro y de la médula espinal, lo que permite controlar los objetivos de la anestesia: hipnosis, analgesia e inmovilidad.
- Como el BIS mide la actividad eléctrica cerebral, proporciona una correlación directa con el nivel de profundidad de la consciencia (hipnosis).
- Las respuestas a la estimulación quirúrgica indican con frecuencia la necesidad de analgesia adicional. Estas respuestas dependen a menudo de la médula espinal.
- Con BIS puede evaluar el nivel de consciencia y sedación independientemente de la reactividad cardiovascular.

Monitorización BIS y consciencia

- La consciencia se produce en un 0,18% de los pacientes bajo anestesia general.
- La consciencia es la principal causa de descontento del paciente con la anestesia.
- Los monitores BIS pueden utilizarse como ayuda para evaluar el riesgo de que el paciente recupere la consciencia.

Sistema BIS XP

El sistema BIS XP forma parte de la nueva generación de tecnología de monitorización de la consciencia de Aspect. Está compuesto por un monitor A-2000 XP y una nueva familia de sensores BIS, los sensores BIS Quatro y BIS Pediátrico.(Figura 7)



1) A-2000, BIS, Aspect Medical Systems

Este monitor fue introducido al mercado en 1997. El parámetro entregado por este monitor es el índice biespectral (BIS) que es el resultado de la integración de varios sub-parámetros derivados de distintos análisis del EEG. En su algoritmo se incluyen análisis en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y biespectral. La combinación de estos sub-parámetros utilizando un algoritmo basado en la observación clínica produce el valor BIS. (Figura 5)

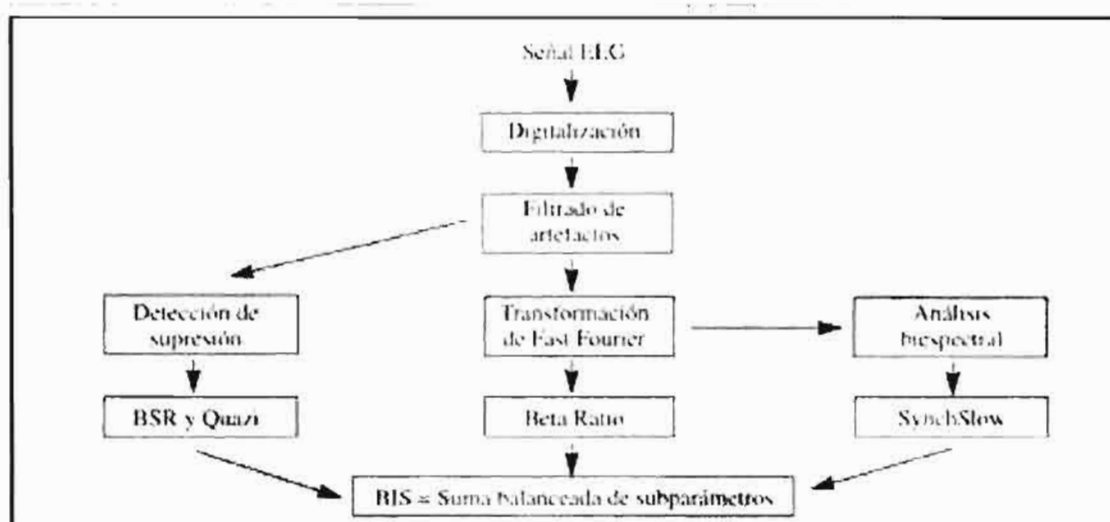


Figura 8. Algoritmo de obtención del BIS. BSR, Quazi, Beta Ratio y SynchSlow son algoritmos matemáticos utilizados en los distintos niveles de análisis.

Este índice puede fluctuar entre 100 (despierto) y 0 (actividad cerebral mínima).

Los índices de 0-100 representan valores promedios de los últimos 15 a 30 segundos de señal que van siendo entregados en tiempo real (aproximadamente cada 1 seg).

Los valores recomendados para una anestesia quirúrgica están entre 40 y 60 (Figura 6). Este monitor entrega además un índice de actividad electromiográfica (EMG) y de tasa de supresión del EEG.

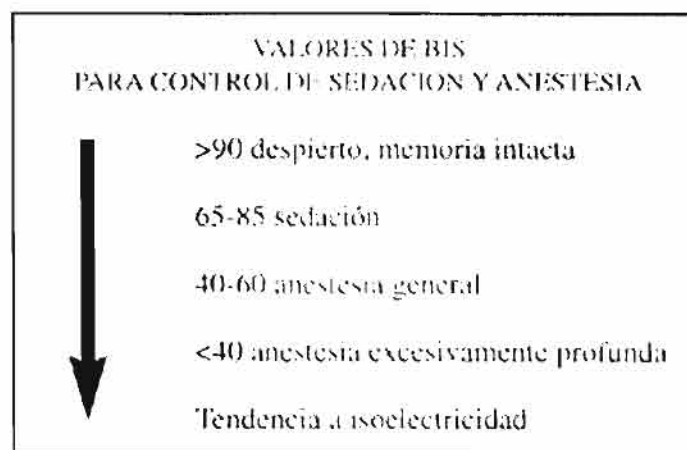


Figura 9. *Valores recomendados de BIS.*

El aparato consta de un electrodo triple que se conecta a la frente y al hueso parietal del paciente, adherido a la piel y conectado a un monitor que, a través de una escala traducida por un electroencefalograma, precisa exactamente el grado de hipnosis del paciente y cómo evoluciona su situación.

Profundidad anestésica y edad y su relación con mortalidad en el primer año postoperatorio.

El grupo de Schuber de Cleveland investigó en 50 pacientes mayores de 50 años que se programaron para cirugía ortopédica, espinal, abdominal y pélvica si la profundidad hipnótica de la anestesia controlada con BIS entre 50 y 60, afectaba la tasa de empeoramiento cognitivo.

Encontraron que los pacientes mantenidos con un nivel más profundo de hipnosis durante la anestesia podían tener una mayor deterioro cognitivo postoperatorio inmediato ⁽³⁵⁾.

Weldon y colaboradores, de la Universidad de Florida presentan un trabajo diseñado para evaluar si la profundidad de la hipnosis y sedación intraoperatoria, medida mediante el BIS, podría tener implicancias sobre la mortalidad postoperatoria en el primer año. Para ello estudian 907 pacientes adultos sometidos a anestesia general de al menos de 2 horas de duración.

No encontraron diferencias en el promedio de BIS intraoperatorio entre los sobrevivientes y no sobrevivientes, pero la mortalidad tendió a ser más alta en el grupo de más de 40 años y con BIS <40 ⁽³⁵⁾.

Es decir que la relación edad, morbilidad y profundidad de la anestesia parece estar comprobado que aumenta la mortalidad en el primer año del postoperatorio. Estos datos obtenidos del estudio de Weldon han sido recientemente certificados por el grupo de Lenmarken de la Universidad de Linkoping, Suecia, sobre 5057 pacientes mayores de 16 años.

Este estudio concluyó en que la edad avanzada y el aumento de duración de anestesia profunda (bajos valores de BIS intraoperatorio) se relacionan en forma significativa con la mortalidad postoperatoria del primer año⁽³⁵⁾.

Evaluación pediátrica del índice biespectral.

El BIS se ha validado como medida de la sedación y la hipnosis inducida por los anestésicos en voluntarios y pacientes adultos.

Los niños y los lactantes pueden beneficiarse también de esta nueva tecnología; sin embargo, no está claro si el equipo adulto y el algoritmo de BIS adulto pueden aplicarse a los pacientes pediátricos.

El EEG del recién nacido es diferente del de un adulto, con maduración cerebral y formación sináptica que todavía continúa hasta los 5 años. Simplemente no se dispone de datos pediátricos relativos a los cambios en el EEG producidos por la mayoría de los anestésicos⁽³⁶⁾

Denman et al, observaron el BIS durante la anestesia general de rutina de lactantes y niños. Registraron el BIS en varios momentos clínicos, durante la administración de la anestesia. Los datos se compararon con «controles» adultos históricos, porque se habían medido previamente los valores medios para el BIS en momentos representativos similares en pacientes adultos.

Después de determinar que no había diferencias grandes o constantes en las respuestas BIS en la población pediátrica, se evaluó la relación del BIS con concentraciones teleespiratorias específicas de sevoflurano⁽³⁷⁾.

En las poblaciones pediátrica y adulta, los valores de BIS en vigilia se encontraban entre noventa y cien, luego, después de la inducción, disminuían precipitadamente. Los valores de BIS normalmente aumentaban desde el valor más bajo (nadir) durante la fase de mantenimiento y luego aumentaban rápidamente durante el despertar.

No se observó diferencia en los valores de BIS antes de la inducción, durante el mantenimiento o en el despertar, entre los niños y los adultos no premedicados.

El nadir BIS fue menor en niños que en adultos, y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Este tamaño de muestra tenía una potencia $> 90\%$ para detectar una diferencia verdadera en el BIS de 10 unidades en los cuatro puntos de comparación. Cuando los datos se estratificaron por edad, los lactantes y los niños no tuvieron valores de BIS estadísticamente diferentes en los hitos de caso, sin embargo, la potencia estadística se reduce a $< 70\%$ en los tamaños de muestra menores.

El BIS disminuyó de manera monótona en lactantes y niños a medida que aumentaba la concentración de sevoflurano^(36, 37).

Se encontró que los valores de BIS en los niños y lactantes despiertos y anestesiados eran comparables a los valores de los adultos, si se comparaban con adultos que recibían un anestésico IV o un anestésico inhalado.

Esto se esperaba, pero no se sabía, ya que los hallazgos EEG son diferentes en niños y lactantes cuando se comparan con adultos. Si se hubiera demostrado que los niveles de BIS eran sistemáticamente diferentes de los pediátricos, habría sido necesario «recalibrar» el monitor de BIS.

La creación del algoritmo BIS para adultos se hizo de manera empírica con una enorme base de datos, y esto habría resultado extremadamente difícil de reproducir en niños. Además, en la población adulta, se hicieron estudios de comportamiento y recuerdo.

Estos estudios no son posibles en niños, lo que nos hace confiar en indicadores clínicos menos específicos. En esos anestésicos generales típicos, no controlados, los valores de vigilia estaban en el intervalo de noventa a cien, y los valores de mantenimiento, normalmente entre cuarenta y cincuenta, igual que vimos en adultos.

En este estudio, el sujeto más joven tenía 5 semanas; sin embargo, incluso este lactante tenía una respuesta aparentemente «adulta»^(36, 37).

JUSTIFICACION

La pronta recuperación del paciente, su cooperación durante el transanestésico y a su vez, un requerimiento menor de agentes anestésicos, así como un costo adecuado en los diferentes procedimientos quirúrgicos, terapéuticos o diagnósticos, han sido siempre un reto para el anestesiólogo.

La aparición de drogas como los alfa 2 agonistas (Clonidina y Dexmedetomidina), presentan una probable opción para lograr un equilibrio en cuanto a sedación, analgesia, estabilidad cardiovascular y requerimientos bajos de otros agentes anestésicos; lo cual nos hace el camino interesante a conocer sus límites y usos adecuados.

En la actualidad se realizan un gran número de procedimientos invasivos fuera de la sala de cirugía, esto implica un malestar importante de acuerdo a la complejidad del procedimiento, existen varios medicamentos para lograr la sedación consciente, con una gran variabilidad de dosis respuesta.

La seguridad de la atención de los pacientes sometidos a sedación debe estar garantizada por personal médico calificado que tenga conocimientos en las áreas de reanimación, manejo de la vía respiratoria y farmacología.

En la actualidad se plantea el manejo de estos pacientes por parte del anestesiólogo bajo el criterio de Cuidado Anestésico Monitorizado (CAM). La calidad de la atención médica como satisfacción del usuario y disminución de los eventos adversos se puede garantizar fuera de las salas de cirugía.

Este medicamento de última generación, aprobado recientemente para su uso como sedante de corta duración en la unidad de cuidados intensivos, tiene la ventaja de ofrecer sedación sin deprimir la respiración y con pocos efectos adversos.

Hasta la fecha existen varios reportes y estudios de sus usos por diferentes vías y procedimientos diversos, así como manejo en UTI para sedación, en los cuales se demuestra su utilidad; pero no se reporta su uso en CPRE, en el cual el paciente permanezca en un nivel de sedación adecuado, monitorizado por medio de BIS, favoreciendo el procedimiento sin verse afectado el estado ventilatorio del paciente y existiendo cooperación del mismo durante el transanestésico, con una estabilidad hemodinámica y pronta recuperación.

Motivado por dicho hecho se realiza este estudio, con la finalidad de encontrar una nueva alternativa para pacientes que sean sometidos a estudios endoscópicos invasivos en salas de hemodinámica o fuera de quirófano.

OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVOS

1.- Comprobar la efectividad de la sedación de la anestesia intravenosa total (AIVT) con Dexmedetomidina vs. Anestesia General Balanceada (AGB) para realizar una colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE)

2.- Valorar la estabilidad hemodinámica con Dexmedetomidina durante el transanestésico y postoperatorio inmediato en sala de recuperación, en pacientes sometidos a CPRE, basándonos en la medición de la TA de la hoja de registro anestésico.

HIPÓTESIS

El uso de Dexmedetomidina en procedimientos como CPRE otorga una sedación efectiva, igual que la AGB, sin necesidad de someter al paciente a una ventilación mecánica o manual.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

EXPERIMENTAL

TIPOS DE DISEÑO

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

ANALÍTICO

LONGITUDINAL

PROSPECTIVO

METODOLOGIA

LUGAR Y DURACIÓN

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Noviembre 2006- Enero 2007

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dos Grupos de 10 pacientes cada uno, los cuales serán asignados de forma aleatorizada.

1.- Primer grupo: pacientes que serán asignados al azar a AGB con Propofol 2mg/Kg., Fentanil 2 mcg/Kg, y Rocuronio a 0.6 mg/Kg., mantenimiento con Sevoflurano y Oxígeno.

2.- Segundo grupo: pacientes a los cuales se les otorgará una sedación con Dexmedetomidina a 0.7 mcg/Kg como precarga en los 20 minutos previos a iniciar el procedimiento y mantenimiento con infusión a 0.5 mcg/Kg./hr .Aplicación de anestésico local (Lidocaína spray) en cavidad oral, previo a introducción de endoscopio.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes hemodinámicamente estables, sin alteraciones en la tensión arterial ni evidencia electrocardiográfica de infarto, isquemia ó necrosis
- 2) Masculino o Femenino
- 3) ASA I y II
- 4) Edad 20-60 años
- 5) Programados para CPRE
- 6) Hoja de consentimiento informado autorizada

DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con compromiso hemodinámico, alteraciones en la tensión arterial ó evidencia electrocardiográfica de infarto, isquemia ó necrosis, con descontrol metabólico o trastornos psiquiátricos.
- 2) ASA III, IV, V
- 3) Menores de 20 años y mayores de 80 años
- 4) Pacientes alérgicos a alguno de los agentes a utilizarse

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Valoración del estado de salud del paciente según ASA

Clasificación del Estado físico según el ASA (American Society of Anesthesiologists)

Es el sistema de clasificación del estado físico en 5 categorías para su empleo en la evaluación del estado preoperatorio de un individuo.

Clase	Definición
1	Paciente sano
2	Sujeto con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales
3	Individuo con enfermedad sistémica de grado moderado a grave que origina cierta limitación funcional
4	Un paciente con enfermedad sistémica grave que es amenaza constante para la vida e incapacitante a nivel funcional
5	Enfermo moribundo que no se espera que sobreviva 24 h con o sin cirugía
6	Un paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante
U	Si el caso es de urgencia, el estado físico se sigue por la letra “U” (por ejemplo “2U”)

Estabilidad hemodinámica

Se define de acuerdo a la TA recabada en la hoja de anestesia durante los 10 minutos posteriores a la administración del medicamento en cuestión, se utilizará la escala de valoración de Aldrete para determinar si las mediciones fueron Estables o Inestables, teniendo variaciones en :

TA dentro del 20% de lo inicial	Normal
TA dentro de 20 a 50% de lo inicial	Estable
Desviación de la TA > 50% de lo inicial	Inestable

Para este protocolo se define a un paciente como inestable, si en cualquier medición de los 10 minutos mencionados la calificación de Aldrete fuera de Inestable

Frecuencia cardiaca

Se define como el número de latidos cardiacos por minuto.

Escala de Aldrete al egreso de sala de hemodinamia

Escala de Aldrete . Es la más utilizada por el anestesiólogo antes de dar el alta de un paciente de la sala de cuidados postanestésicos, el criterio puede variar si el paciente va a ser dado de alta a una unidad de cuidado intensivo, a una sala regular, al departamento de pacientes externos o a su hogar.

De manera ideal el paciente debe darse de alta cuando la calificación total es de 10.

	Valor en puntos
Color	
Rosado	2
Pálido o pardo	1
Cianótico	0
Respiración	
Puede respirar profundamente y toser	2
Intercambio superficial pero adecuado	1
Apnea u obstrucción	0
Circulación	
TA dentro del 20% de lo normal	2
TA dentro de 20 a 50% de lo normal	1
Desviación de la TA > 50% de lo normal	0
Estado de conciencia	
Despierto, alerta y orientado	2
Se le puede despertar pero rápidamente se vuelve a dormir	1
No responde	0
Actividad	
Mueve todas las extremidades	2
Mueve 2 extremidades	1
No tiene movimiento	0

Efectividad de la anestesia

Se clasificara como Efectiva o No Efectiva, considerando como objetivo final el que se haya podido efectuar o no el procedimiento (CPRE)

INDICE BIESPECTRAL (BIS)

Se utilizará el monitor BIS para observar el grado de hipnosis intraoperatorio, en cada uno de los pacientes (ambos grupos) y comparar la calidad de sedación en ambos grupos. Se considerarán 4 grupos de acuerdo a la siguiente escala.

GRUPO I	BIS	100- 80	DESPIERTO
GRUPO II	BIS	79- 60	SEDACION NO EFECTIVA
GRUPO III	BIS	59- 40	SEDACION EFECTIVA
GRUPO IV	BIS	< 40	SEDACION EXCESIVA

TIEMPO DE DESPERTAR

Se consideró como tiempo de despertar , a partir del término del acto endoscópico (CPRE) hasta dado por terminado el tiempo anestésico.

RECOLECCION DE DATOS

Ver hoja de recolección de datos (Ver anexo)

PLAN DE ANALISIS

Aleatorización por paquete R versión 2.1

Determinación de normalidad y homosedasticidad con el programa SP SS versión 13.

Estadística descriptiva de la población.

Prueba de dos muestras con t- student si son normales y con Wilcoxon en caso contrario. Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher por comparación de proporciones en tablas de contingencia

Método de efectos mixtos aleatorizados de medidas repetidas con R 2.1

ASPECTOS ETICOS

Investigación con riesgo mínimo.

Se solicitará hoja de consentimiento informado (ver anexo)

ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

RECURSOS HUMANOS: Médicos adjuntos de anestesiología, residentes de anestesiología.

RECURSOS MATERIALES: Hojas de recolección de datos, caja de lápices, paquete de hojas de papel bond, computadora, impresora, frascos de dexmedetomidina, sevorane, frascos ampula de fentanil y propofol

CAPACITACION DE PERSONAL.

CAPACITACION DE PERSONAL:

1. Estandarización de las mediciones
2. Consistencia intra e interobservador

ADiestRAMIENTO DE PERSONAL:

Se impartirá sesión para adiestrar a los médicos adjuntos y residentes de anestesiología para la realización del estudio, explicando la metodología así como el llenado de las hojas de recolección de datos.

FINANCIAMIENTO

Se cuenta con los medicamentos, monitores, sensores de BIS y bombas de infusión dentro del almacén de quirófano, así como monitor de índice Biespectral lo que no repercute económicamente en el paciente.

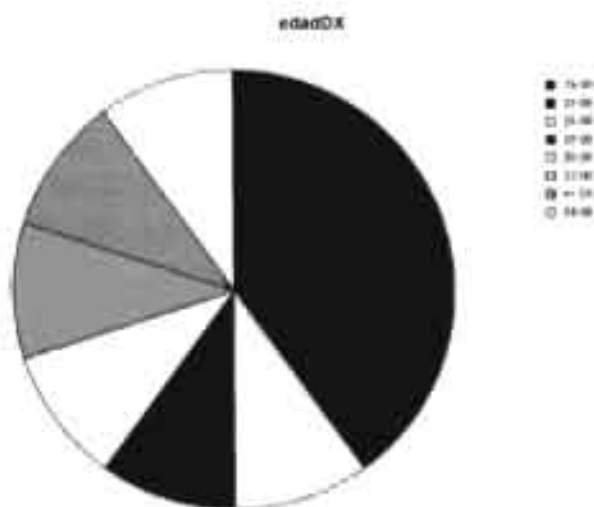
RESULTADOS

En este estudio prospectivo y aleatorizado, se incluyeron un total de 20 pacientes en dos grupos de 10 cada uno. Desarrollándose en los meses de noviembre 2006- Enero 2007 en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", dentro de la sala Hemodinamia. Encontrándose los siguientes resultados.

En cuanto a edad y género encontramos

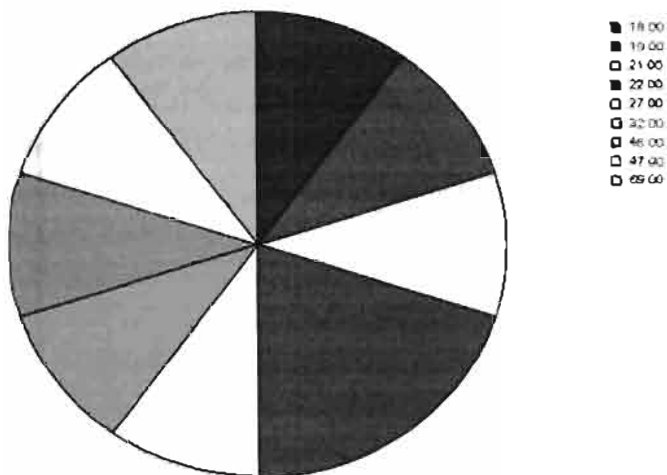
EDAD

GRUPO	MEDIA	P 25-75 %
DEXMEDETOMIDINA	29.2	19-34.2
AGB	32.3	20.5-46.2



Grupo de Dexme un 30%
de la Población fue <20 a,
entre 20 - 50 a 60 % y el
resto > 51 a

edadAGB

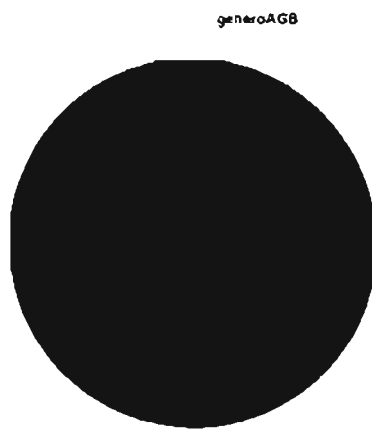


Grupo de AGB un 20 % de los pacientes eran < 20 a, entre 21-50 a un 70 % y 10% > 51 a

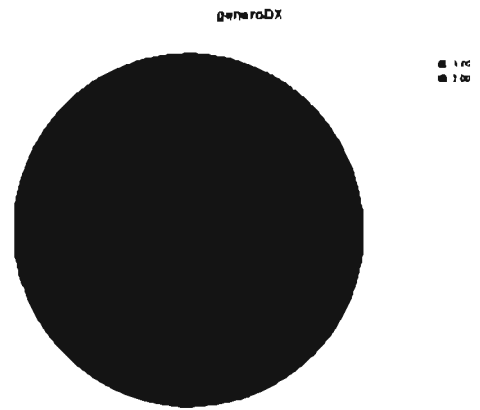
La edad no mostró diferencia estadísticamente significativa a través de rangos señalados de Wilcoxon, con una p de 0.575

GENERO

GENERO	DEXMEDETOMIDINA	AGB
MASCULINO	30% (n=3)	40% (n=4)
FEMENINO	70% (n=7)	60% (n=6)



AGB



DEX

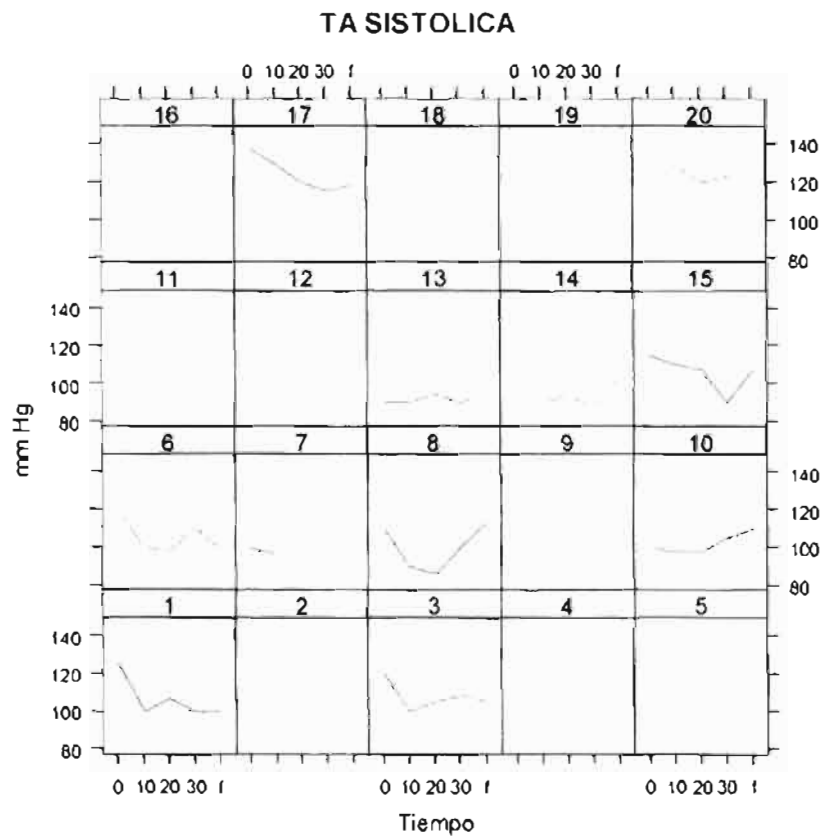
No se encontró la diferencia significativa en la proporción de género en ambos grupos, con la prueba Chi – cuadrada con >0.05 .

COMPARACION BASAL DE GRUPOS

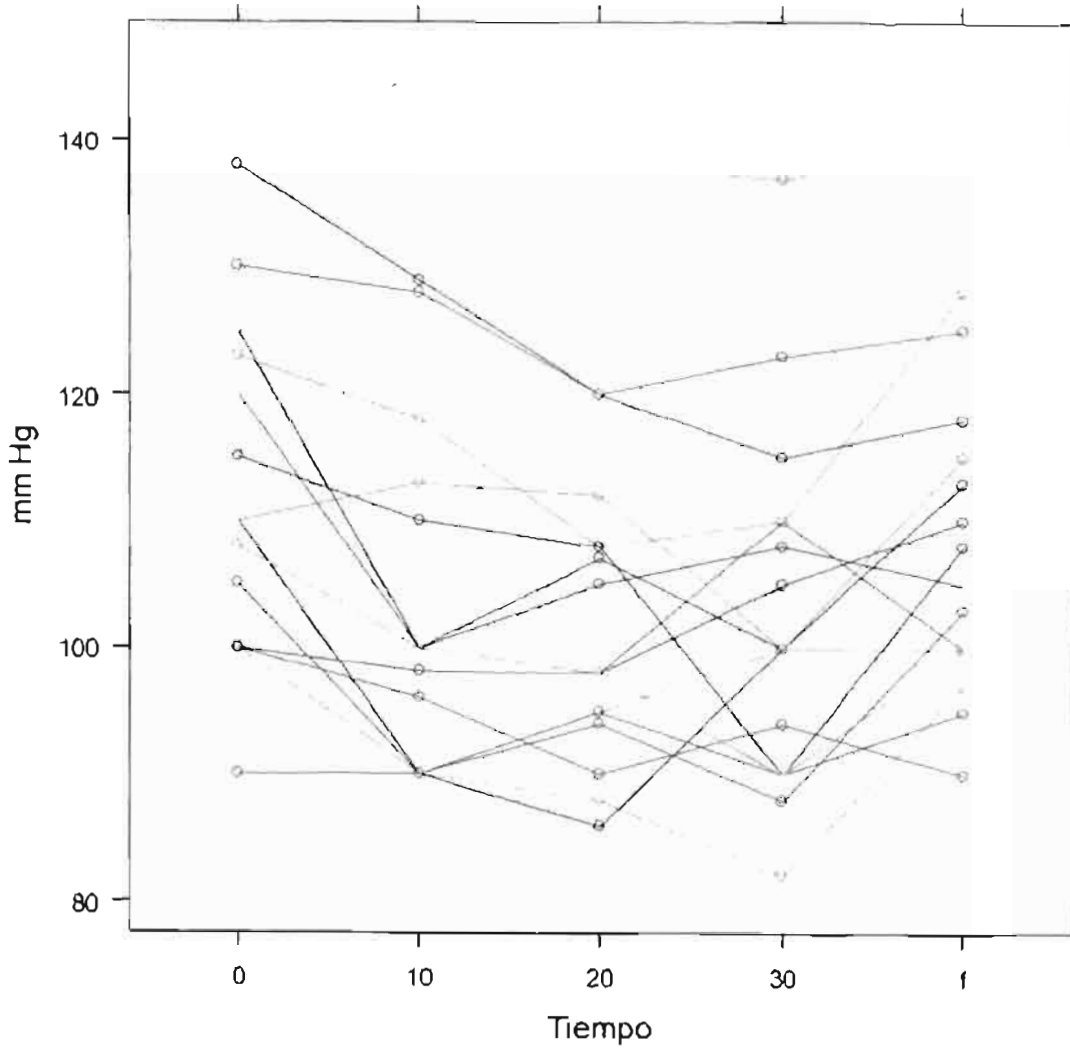
VARIABLE	MEDIA DEX	MEDIA AGB	p
Peso	69.5	66	0.557
TAS 0	114.9	114	0.908
TAD 0	74.9	69.5	0.348
FC 0	76.1	98	0.011
BIS 0	96.1	97.1	0.266

En las variables al inicio del procedimiento no se encuentra diferencia estadística según la prueba de t-Student.

A continuación se muestran los resultados del análisis de las mediciones de TA, FC y BIS, realizado por medio del modelo lineal de efectos mixtos de medidas repetidas:

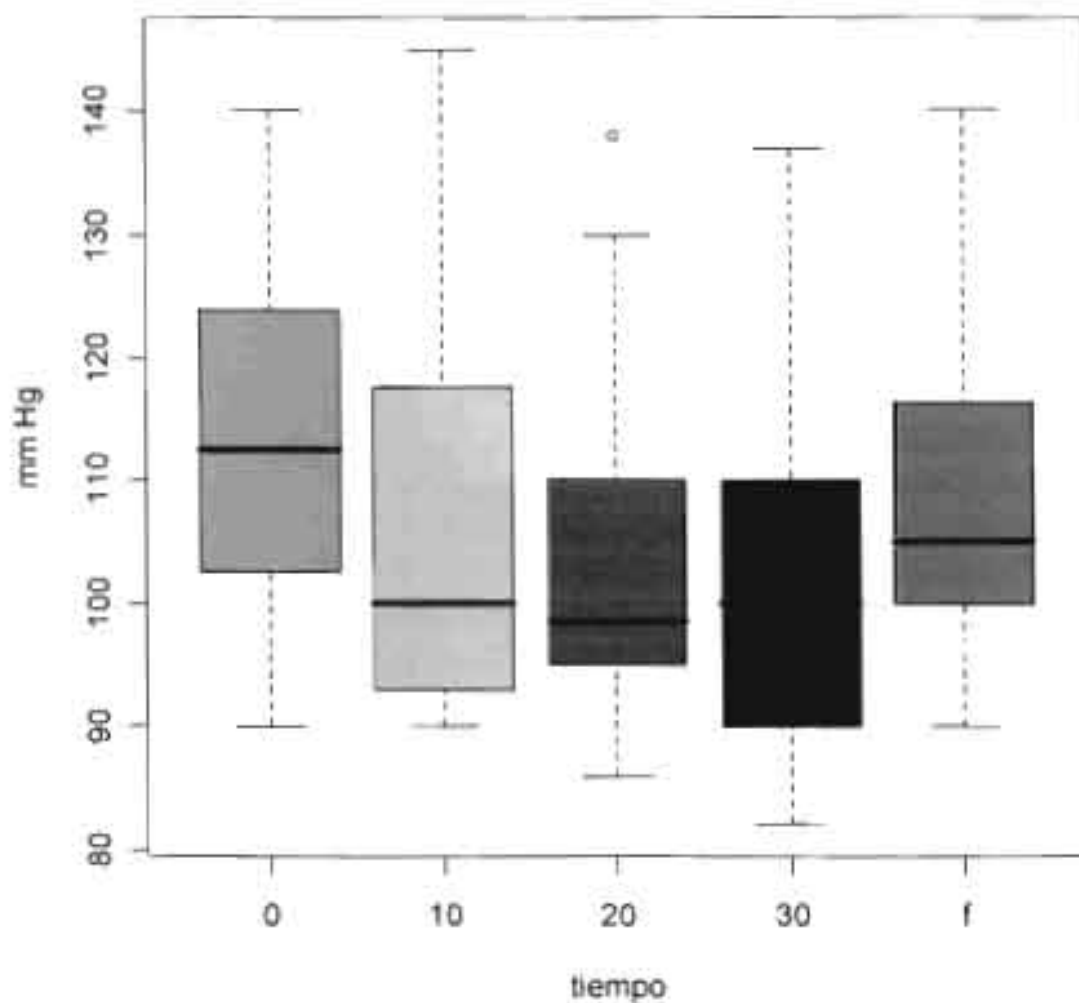


TA SISTOLICA



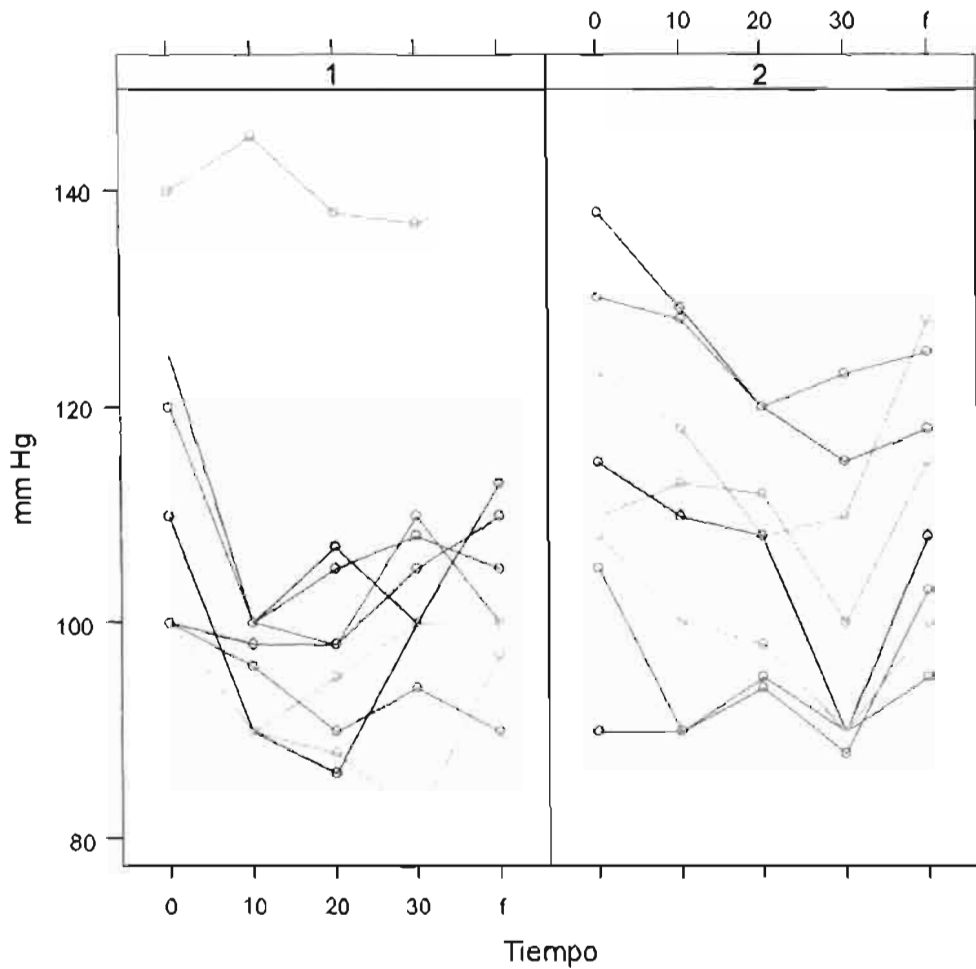
Se muestra los cambios de la TA sistólica en el tiempo de todos los pacientes evaluados.

TA SISTOLICA



En esta gráfica de caja se muestra la media de la TA sistólica en los diferentes tiempos para todos los sujetos analizados. La media para cada tiempo fue TA a los 10 min de 107.15 (16.23DE), a los 20 min de 104.3 (13.8 DE), a los 30 min 102.85 (15.35 DE), Final 108.85 (13.4 DE).

TA SISTOLICA



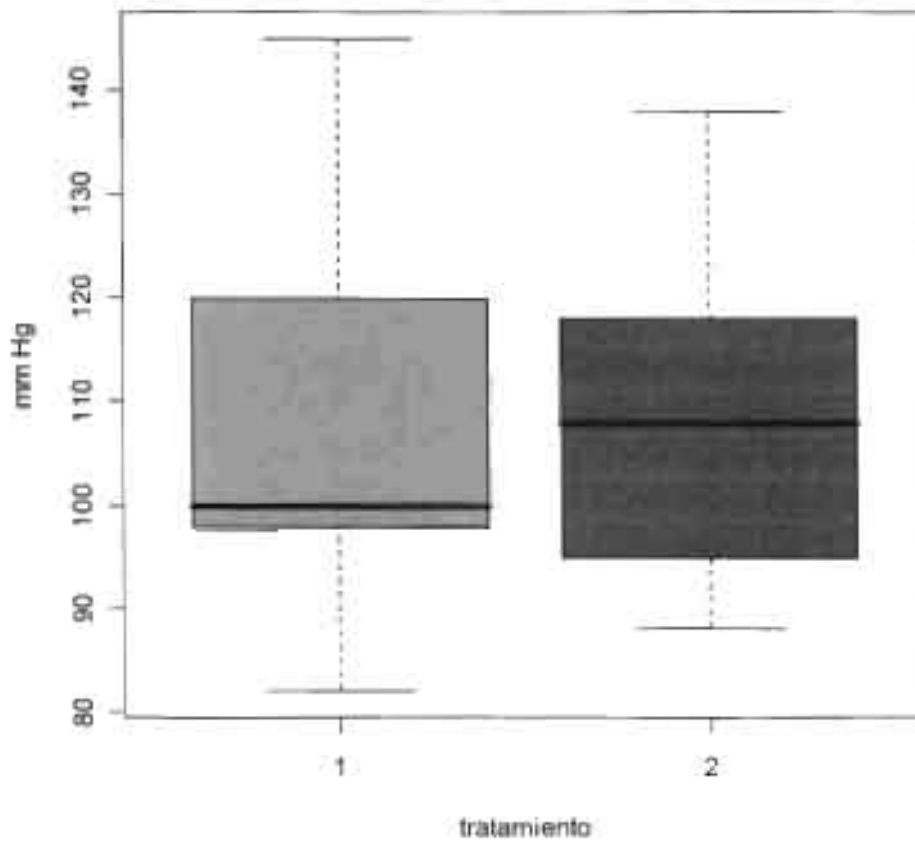
Se representan los grupos de tratamiento y sus respectivas cifras tensionales en los diferentes tiempos.

Se creó un modelo mixto en cual se incluyeron las variables edad, peso, género, como co-variables y tratamiento, tiempo y sistólica 0 como factor fijo, paciente es un factor aleatorio.

Mediante ANOVA no se demostró influencia del tratamiento en la variación de TA, no existe diferencia significativa con $p=0.9824$, pero si para tiempo con $p<0.05$. En la tabla se muestran las medias de cada grupo y en el gráfico se representa la diferencia de la media global.

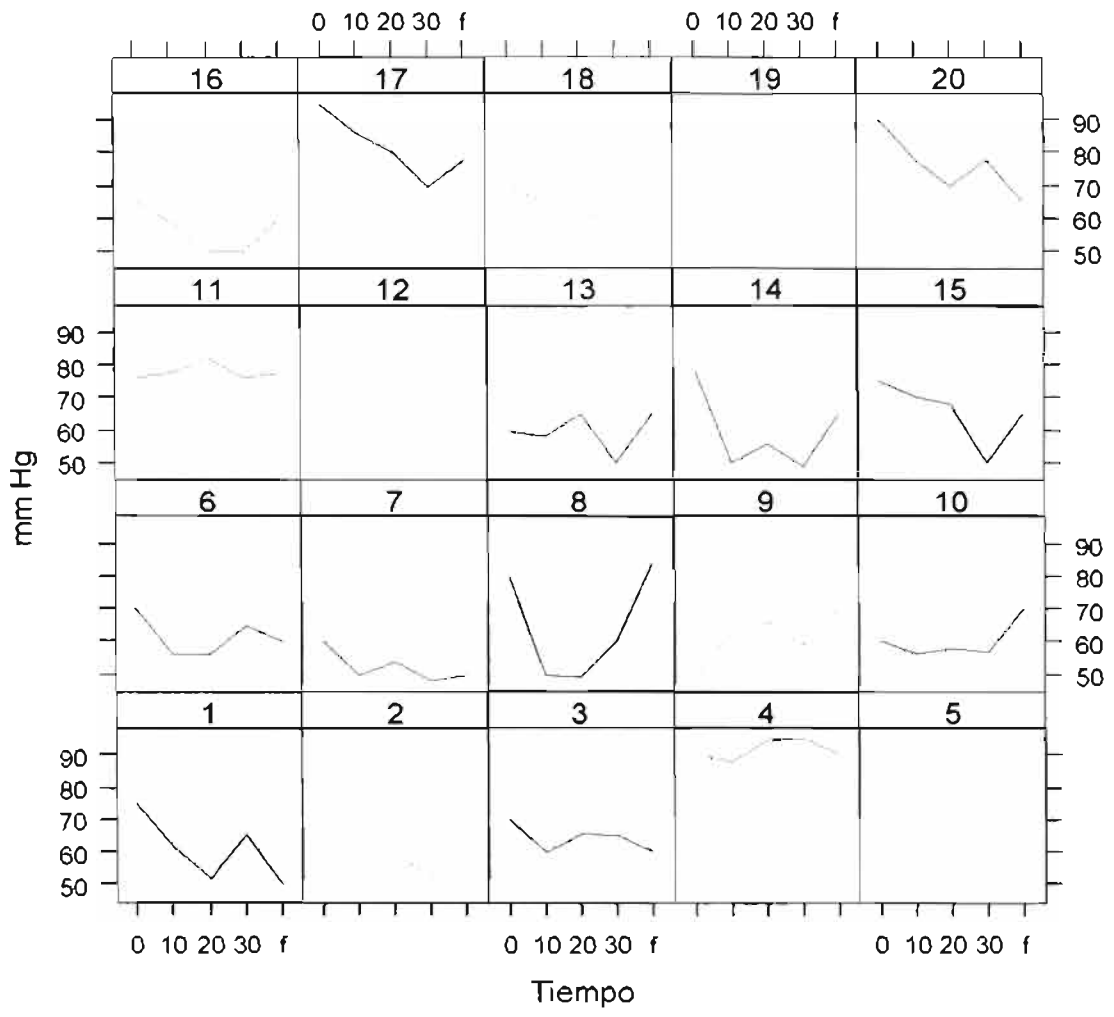
	DEX	AGB
TAS 0	114.9	114
TAS 10	110.4	103.9
TAS 20	105.1	103.5
TAS 30	98.6	107.1
TAS F	109.2	108.5

TA SISTOLICA



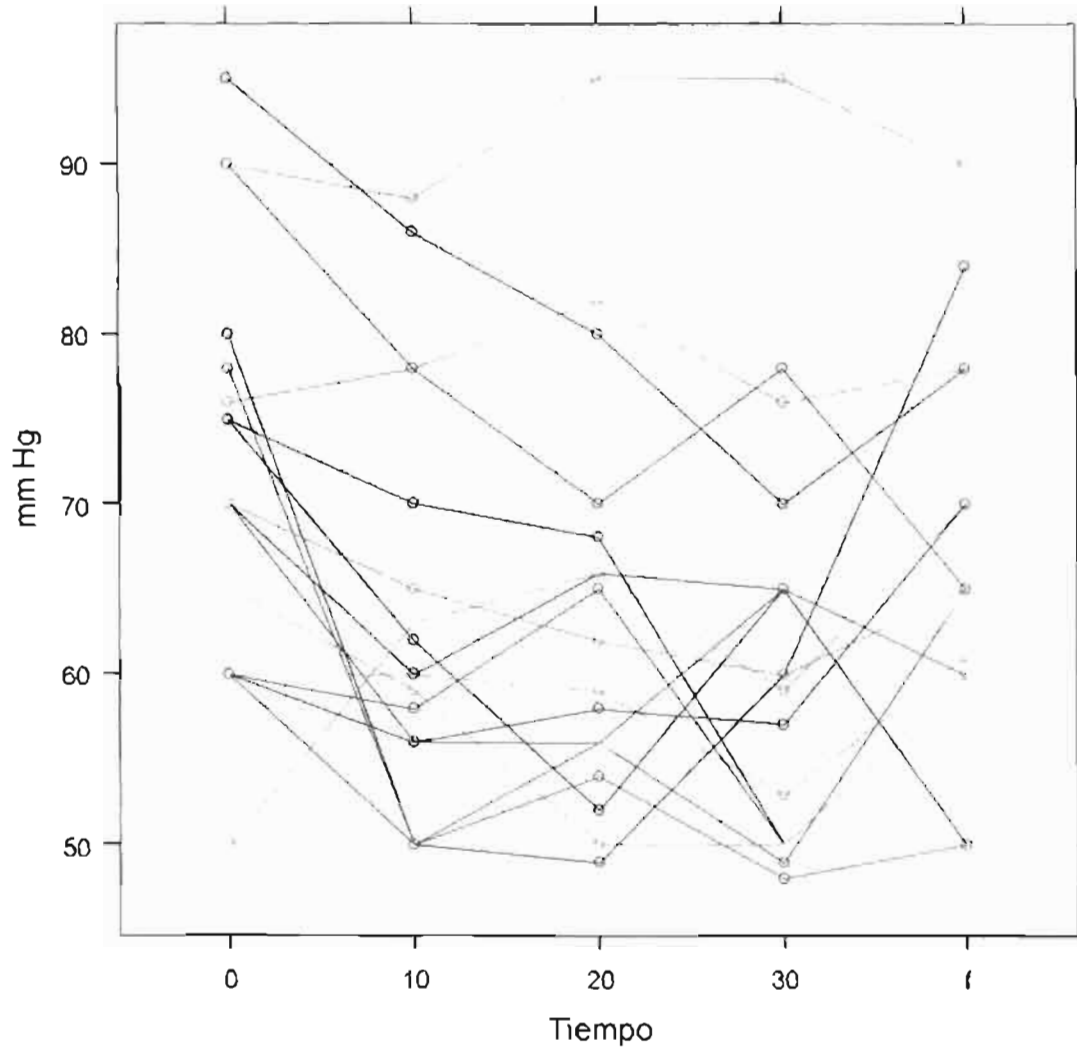
En esta gráfica se demuestra la diferencia global de ambos grupos en la TA sistólica.

TA DIASTOLICA

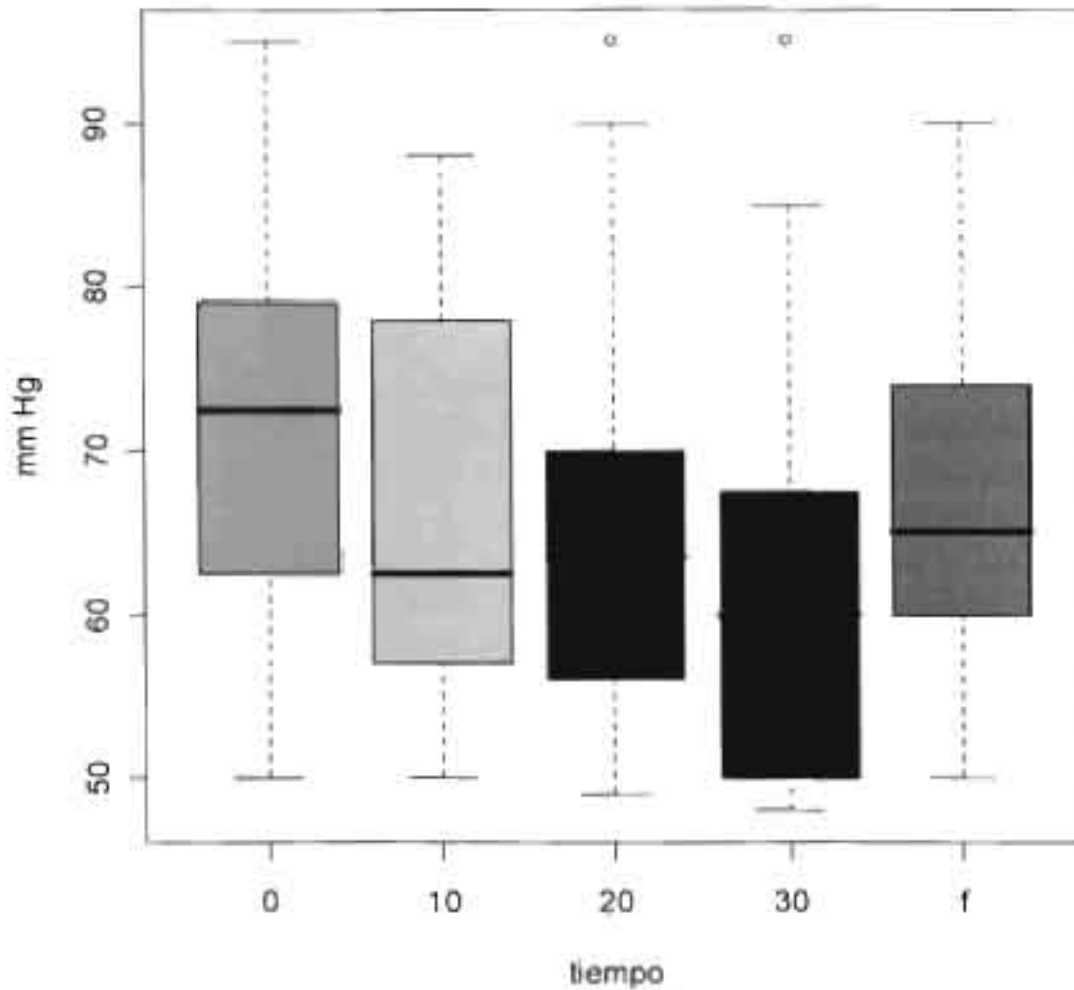


Se muestra los cambios de la TA diastólica en el tiempo de todos los pacientes evaluados.

TA DIASTOLICA



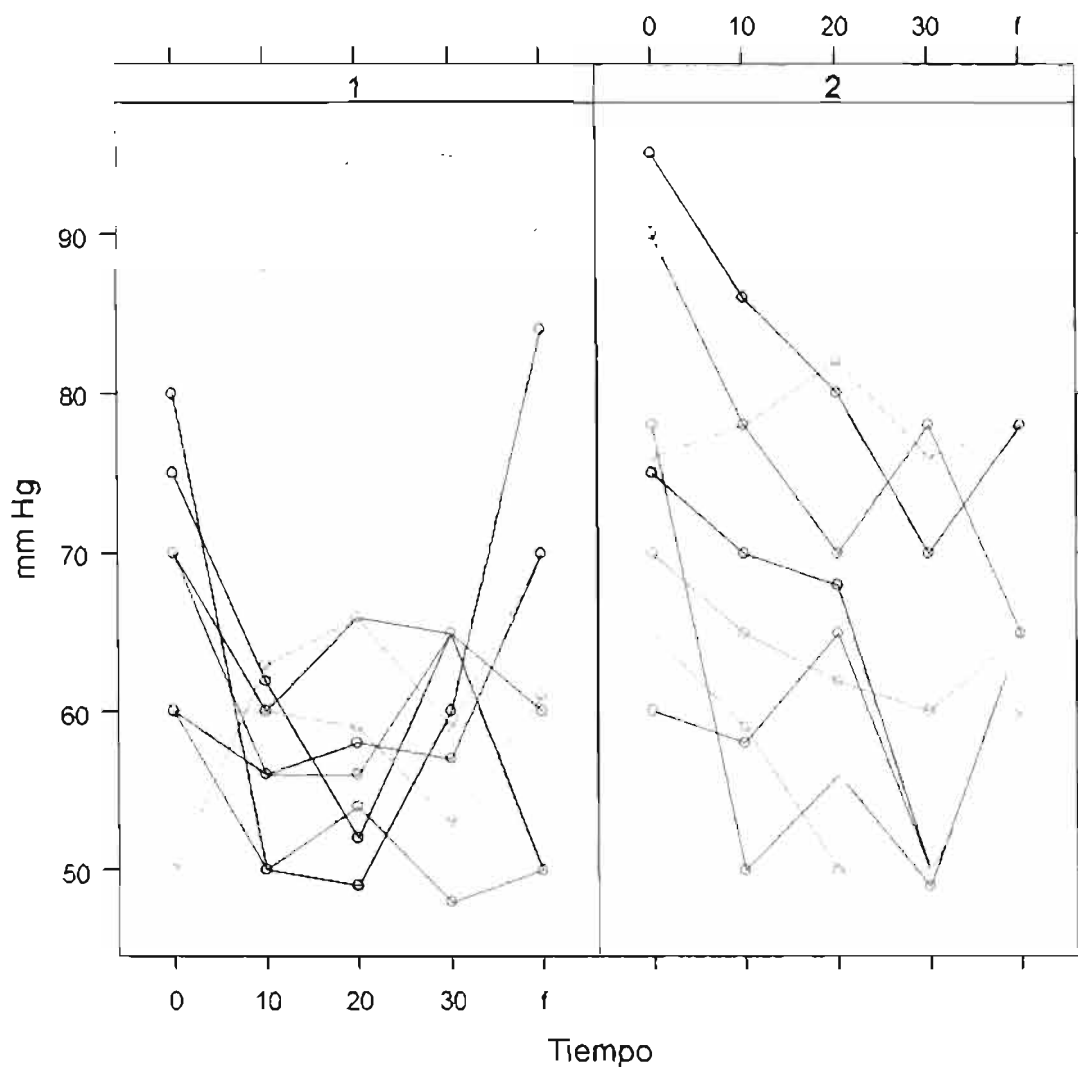
TA DIASTOLICA



En esta gráfica de caja se muestra la media de la TA diastólica en los diferentes tiempos para todos los sujetos analizados.

La media para cada tiempo fue TA a los 10 min de 65.85 (12.4 DE), a los 20 min de 65.20 (12.99 DE), a los 30 min 62.25 (13.03 DE), Final 67.05 (10.46 DE).

TA DIASTOLICA



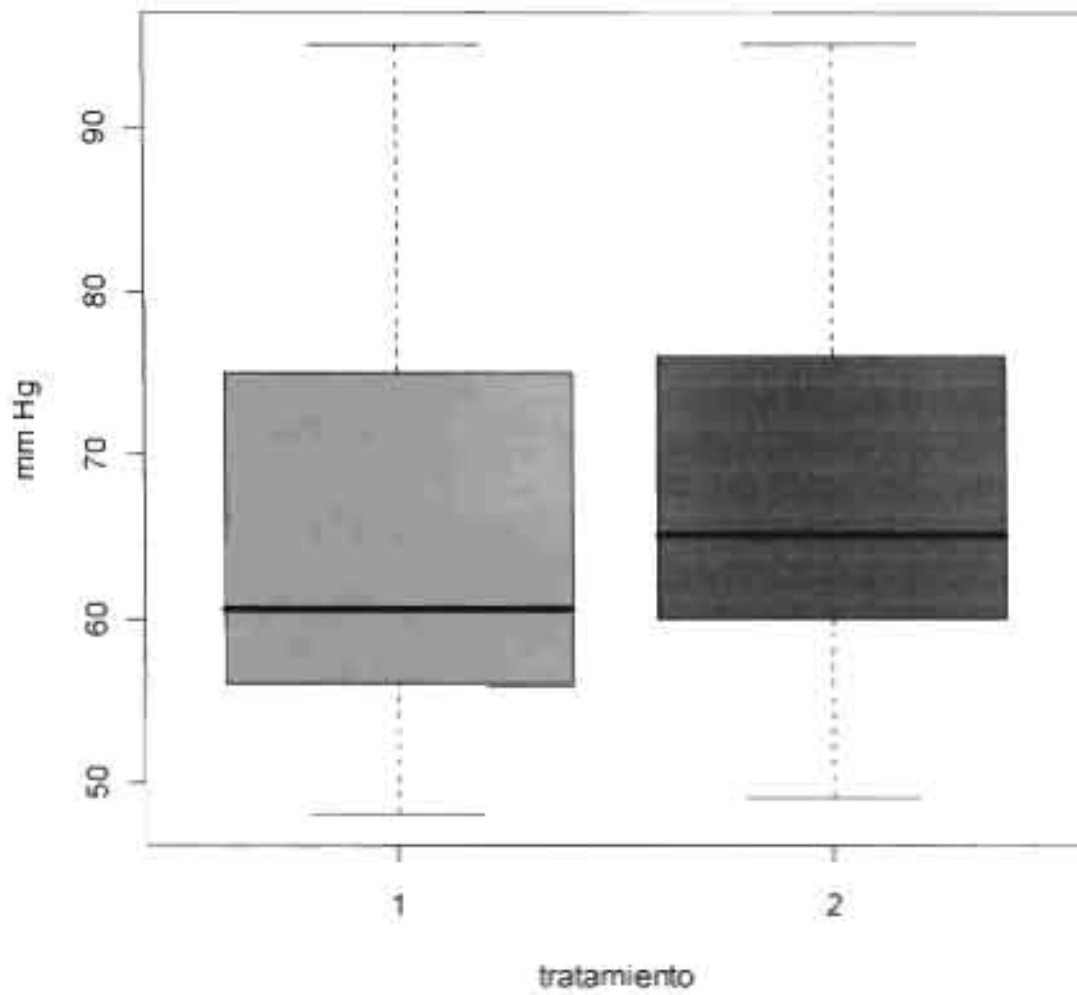
Se representan los grupos de tratamiento y sus respectivas cifras tensionales en los diferentes tiempos.

Se creó un modelo mixto en cual se incluyeron las variables edad, peso, género, como co-variables y tratamiento, tiempo y diastólica 0 como factor fijo, paciente como factor aleatorio.

Mediante ANOVA no se demostró influencia del tratamiento en la variación de TA, no existe diferencia significativa con $p=0.9839$, pero si para tiempo con $p<0.05$.

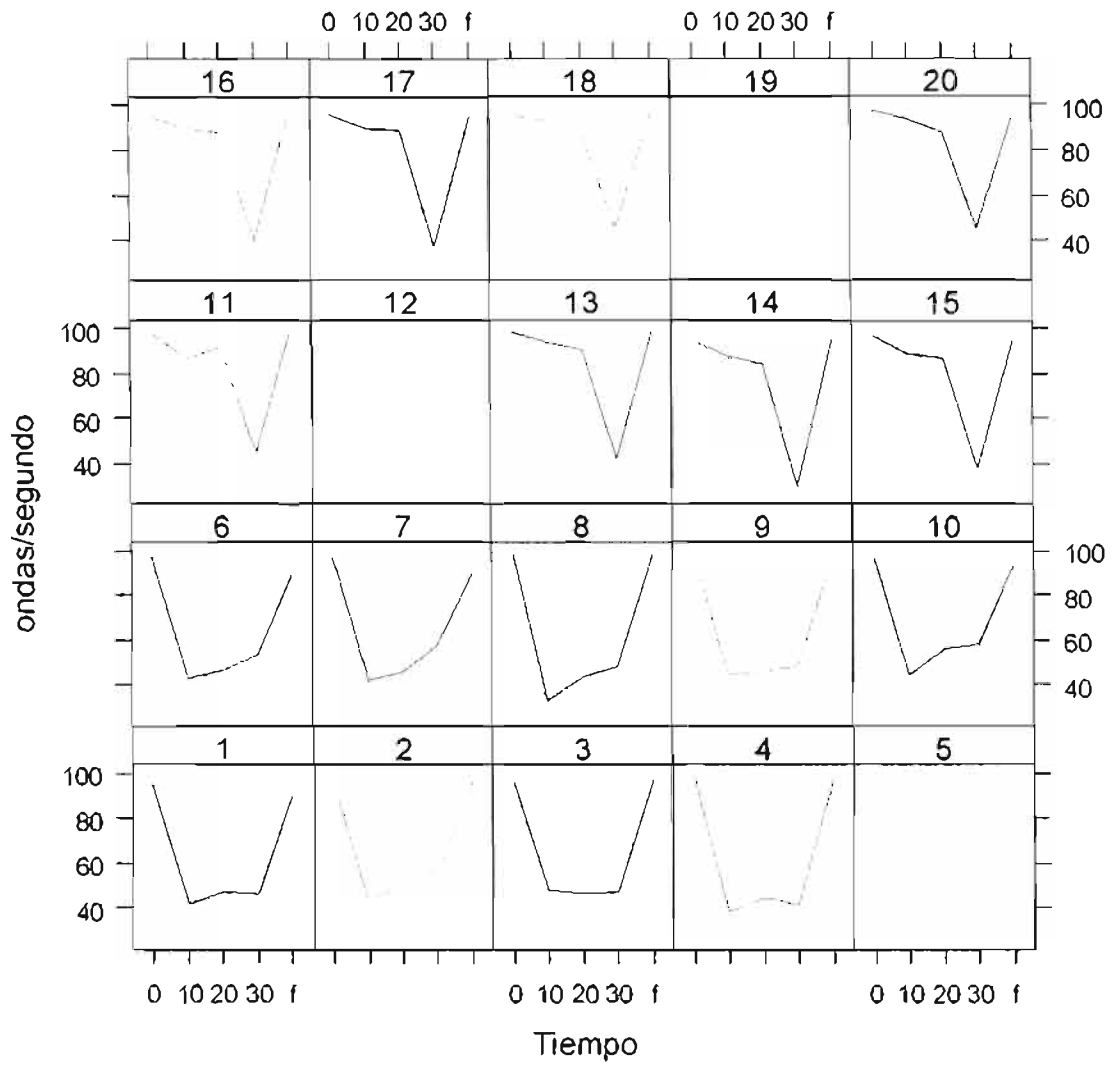
En la tabla se muestran las medias de cada grupo y en el gráfico se representa la diferencia de la media global.

TA DIASTOLICA



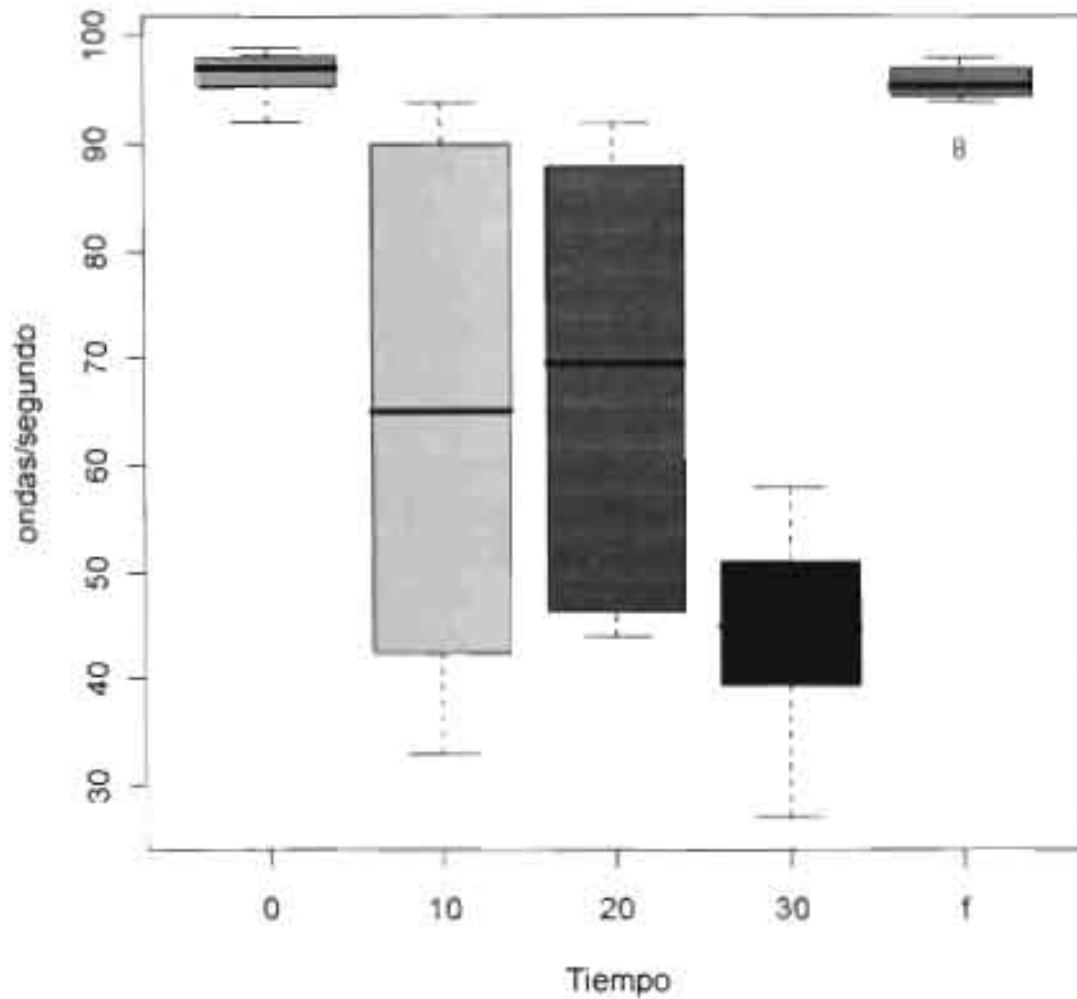
	DEX	AGB
TAD 0	74.9	69.5
TAD 10	68.7	63.0
TAD 20	65.9	64.5
TAD 30	59.3	67.5
TAD F	66.6	67.5

BISPECTRAL



Se muestra los cambios del BIS en el tiempo de todos los pacientes evaluados.

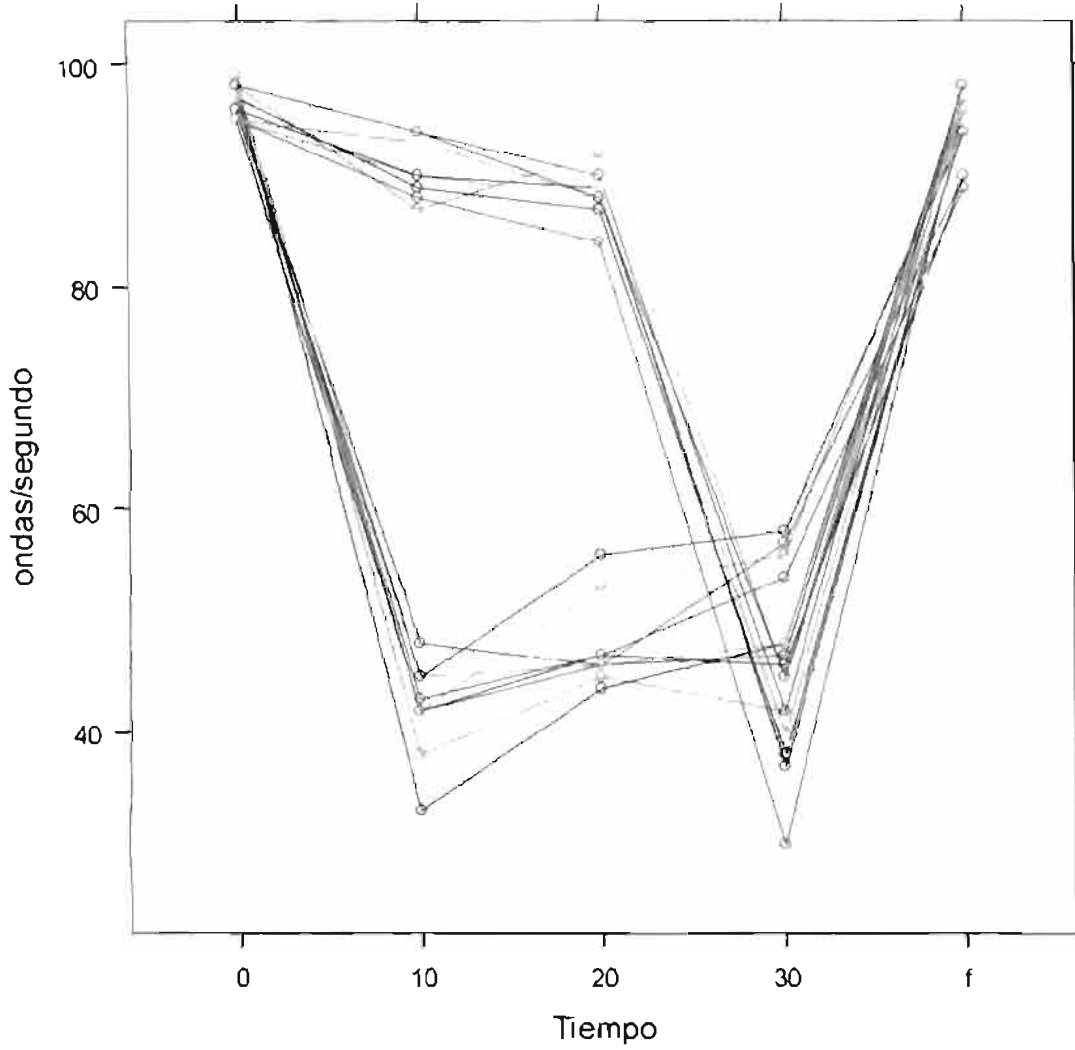
BISPECTRAL



En esta gráfica de caja se muestra la media del BIS en los diferentes tiempos para todos los sujetos analizados

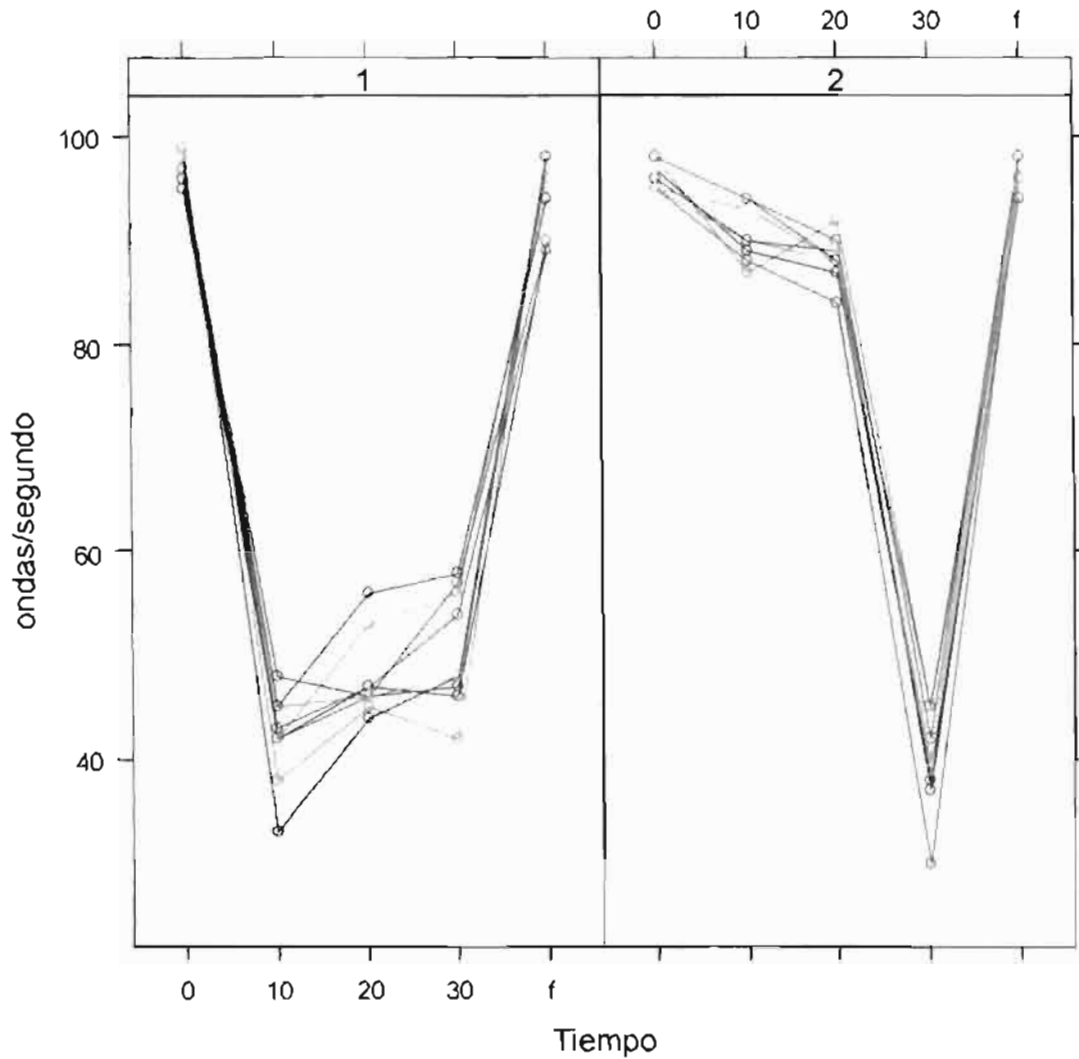
La media para cada tiempo fue: BIS a los 10 min de 66.15 (24.77DE), a los 20 min de 67.80 (20.73DE), a los 30 min 44.95 (8.51 DE), Final 95.15 (2.70 DE).

BISPECTRAL



En esta gráfica se representa las diferencias en el tiempo del BIS en ambos grupos de tratamiento de cada uno de los pacientes.

BISPECTRAL

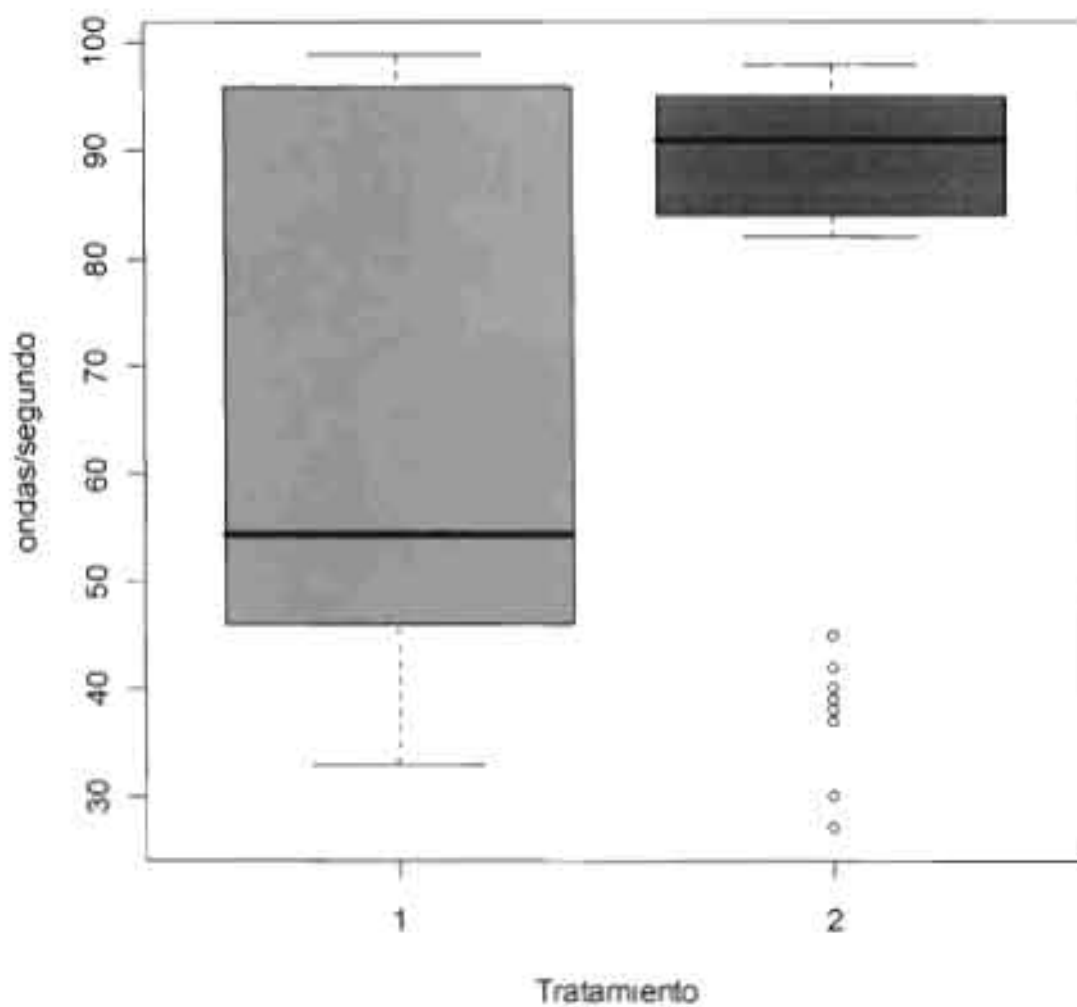


Se representan los grupos de tratamiento y sus respectivos BIS en los diferentes tiempos.

Se creó un modelo mixto en cual se incluyeron las variables BIS, edad, peso, género, como co-variables y tratamiento, tiempo y BIS 0 como factor fijo, paciente como factor aleatorio.

Mediante ANOVA no se demostró diferencia significativa en las variables, excepto para tratamiento y tiempo con una $p = < 0.0001$.

BISPECTRAL



En la tabla se muestran las medias de cada grupo y en el gráfico se representa la diferencia de la media global

	DEX	AGB
BIS 0	96.1	97.1
BIS 10	90	42.3
BIS 20	87.8	47.8
BIS 30	38.8	51.1
BIS F	95.9	94.4

CONSUMOS DE MEDICAMENTOS

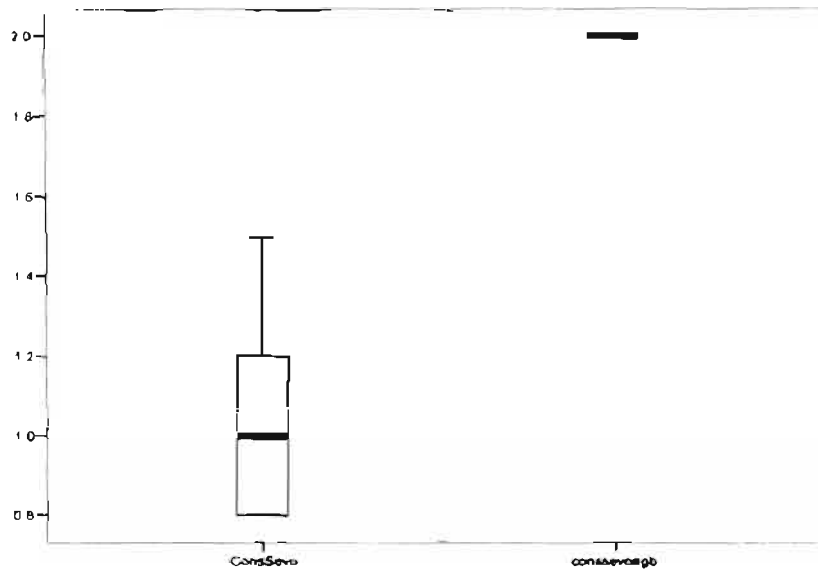
El consumo de propofol, fentanil y sevofane en el grupo de dexmedetomidina fue 1.2 mg (SD= 1.37-1.06), 2 µg (SD=2-2) y 1.03% (SD=1.18-0.87) respectivamente.

Para el grupo de AGB fue 2.08 mg (SD=2.2-1.95), 2.08 µg (SD=2.18-1.97) y 2% (SD=2-2) respectivamente.

Se encontró que existe una diferencia significativa en el consumo de propofol y sevofane con un valor de $p < 0.001$ según la prueba de rangos señalados con la prueba de Wilcoxon; en el grafico se muestra la diferencia.

Para fentanil el consumo fue similar ($p = .121$).



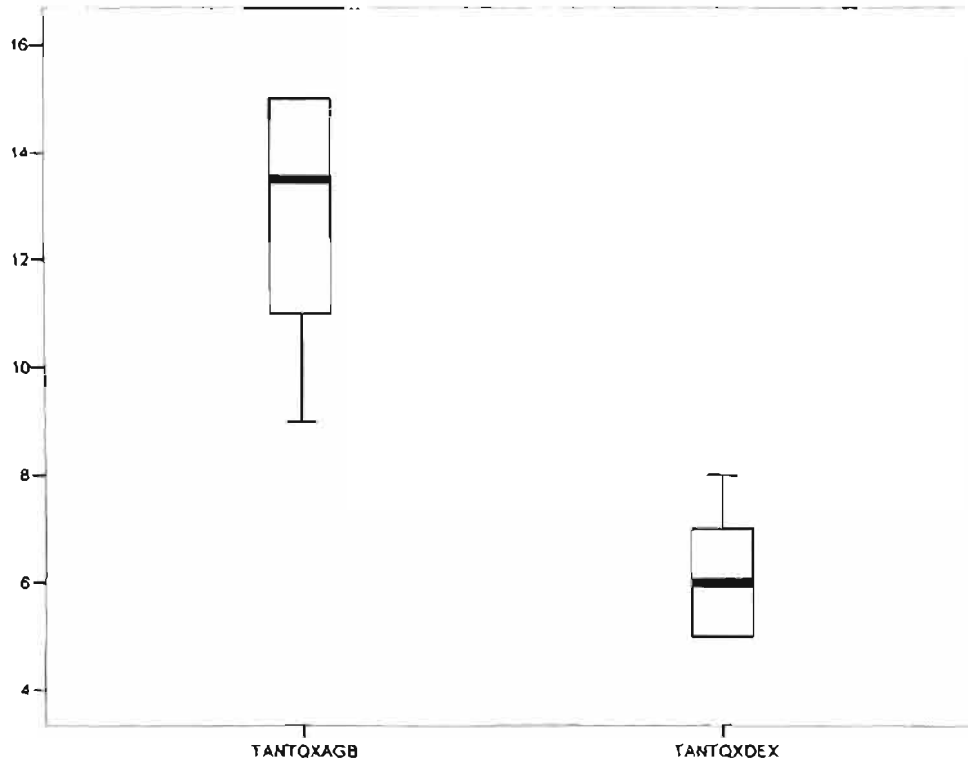


TIEMPOS ENDOSCOPICOS Y ANESTESICOS

La diferencia del tiempo para despertar (el tiempo de término de la endoscopia y el término de la anestesia) mostró diferencia estadística entre ambos grupos se demostró con una $p= 0.005$ con la prueba de los rangos de Wilcoxon, a favor del grupo de Dexmedetomidina.

La media para Dexmedetomidina fue de 6.2 y 12.8 para el grupo de AGB. En el gráfico se muestra la distribución de estas variables.

GRUPO	MEDIA	SD
DEXMEDETOMIDINA	6.2	7.14 – 5.25
AGB	12.8	14.5 – 11.05



ALDRETE

Se comparó el Aldrete al final del procedimiento para saber si existe diferencia estadística con una tabla de 3 x 3 , a la cual se aplicó una prueba de Chi- cuadrada , en donde no se pudo demostrar diferencia estadística ($p= 0.747$).

Quedando a su vez con U Mann Witney = 0.052

		AldreteAGB		
		8	9	10
		Count	Count	Count
Aldret	8	0	0	0
e DEX	9	1	5	0
	10	1	3	0

DISCUSION

La Dexmedetomidina es un agonista $\alpha 2$ agonista adrenérgico de reciente introducción en el mercado.

Su uso como coadyuvante en analgesia y sedación de ha descrito previamente.

Sin embargo procedimientos de corta duración y de mínima invasión como la CPRE, se ha reportado con poca evidencia.

Más aún la valoración de efectos en el SNC durante el uso de esta, a través de escalas objetivas y numéricas como el BIS es escaso.

Este estudio tuvo como fin utilizar dosis fijas del fármaco y comparar su efectividad con AGB (grupo al cuál se le administró fentanil, sevofane, rocuronio y propofol), en procedimientos de CPRE.

Nuestro estudio tuvo grupos semejantes previo al procedimiento, lo cual nos generó grupos confiables para evaluar resultados.

El principal objetivo fue valorar el estado de hipnosis mediante el uso del BIS .

En voluntarios sanos se ha descrito reducción de hasta un 40% de los valores del BIS con el uso de dexmedetomidina.

En nuestro estudio encontramos que la dosis empleada es insuficiente para alcanzar valores de BIS que produzcan una sedación efectiva a los 20 minutos, por lo tanto fue necesario que se complementara con anestésicos endovenosos e inhalados (propofol, fentanil, rocuronio y sevofane) , para poder realizar de forma satisfactoria la CPRE.

La reducción de los valores del BIS en este estudio fue cercana a un 10%.

En el estudio de variables hemodinámicas, no se encontró diferencias estadísticas significativas en la variación de la TA, condicionada por los medicamentos empleados.

Es decir, el empleo de AGB o Dexmedetomidina sólo o en combinación con AGB no produjo variaciones hemodinámicas.

Sin embargo destaca en el trabajo, que la TAD , es más resistente a la variación en sus cifras , con cualquiera de sus tratamientos.

El menor consumo de anestésicos en pacientes a los cuáles se les administró dexmedetomidina se ha descrito previamente, principalmente cuando es empleado como premedicación en cirugías mayores.

También se ha descrito mayor consumo de agentes vasoactivos en cirugía mayor, cuando se usa este medicamento.

Nuestro estudio confirma esta observación, en la disminución de consumo de anestésicos. En donde destaca que el consumo de propofol para el grupo de dexmedetomidina fue 1.2 mg en comparación con 2.08 mg para el grupo de AGB, y sevoflurano para dexme fue de 1.05 vol % a diferencia de 2 vol% para AGB, existiendo diferencia significativa con un $p = < 0.001$ según la prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

En cuanto al tiempo de despertar, observamos también reducción importante en el grupo de Dexmedetomidina, pese a la combinación con AGB, esto muy probablemente es encuentra relacionado con el menor consumo de otros fármacos.

Esto se refuerza con el hallazgo de una mayor proporción de pacientes que alcanzan un Alderete de 10, cuando reciben Dexmedetomidina, no obstante esta diferencia no alcanza significancia estadística.

Para confirmar esto sería necesario realizar el estudio con un número mayor de pacientes.

CONCLUSIONES

Se concluyó en nuestro estudio que la dexmedetomidina a la dosis establecida, es insuficiente como único agente anestésico para la realización satisfactoria de la CPRE, sin embargo, como coadyuvante anestésico es muy bueno, ofreciendo una adecuada estabilidad hemodinámica y disminución de consumos de agentes anestésicos, así como, un despertar más temprano y la posibilidad de alcanzar un Alderete de 10.

Más estudios se requieren para encontrar la dosis a la cual sería útil como agente único en el procedimiento planteado, y para demostrar si como coadyuvante realmente permite mejorar el Alderete al término de la CPRE.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
2. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 238-245.
3. Scheinin H, Karhurvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-546.
4. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br. J Anaesth* 1999; 83: 372-380.
5. Dyck JB, Maze M, Haak C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-820.
6. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85: 1136-1142.
7. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669-675.
8. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-1359.
9. Guo TZ, Jiang JY, Buthermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
10. Jorm CM, Stamford JA. Actions of the hypnotic anesthetic, dexmedetomidine, on noradrenaline release and cell firing in rat locus ceruleus slices. *Br J Anaesth* 1993; 71: 447-449.
11. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, and alpha 2 agonist, is mediated in the locus ceruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-952.

12. Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimoraka H, Iida H. Antinociception by epidural and systemic alpha (2)-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000; 90: 400-47.
13. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, Takeda J. Central effect of epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. *Anesth Analg* 1996; 82: S 121.
14. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine—a novel alpha2-adrenoceptor agonist in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-285.
15. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
16. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anaesthesiology* 1990; 73: 230-235.
17. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamic and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
18. Scheinin B, Ludgren L, Randall T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-131.
19. Aho M, Erkola I, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940-946.
20. Lawrence CJ, Prinzen LN, de Large S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg* 1996; 82: 544-550.
21. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-1142.
22. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Ali-Melkkila J, Kauhinen S, Turner J, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-1075.
23. Penon C, Ecoffey C, Cohen SE. Ventilatory effects of epidural clonidine. *Anesthesiology* 1989; 71: A 649.

24. Taittonen MT, Kirvela BA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-406.
25. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursakhi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering threshold. *Anesthesiology* 1997; 87: 835-841.
26. Hoffman WE, Kochs E, Welker C, Thomas C, Albretch RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
27. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. A placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 1993; 48: 482-487.
28. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-1014.
29. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86: 650-656.
30. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults aged 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999; 11: 466-470.
31. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 633-639.
32. Buhner M, Mappes A, Lauber R, Stanski DR, Maitre PO. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirements and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 1216-1227.
33. Monitorización de la profundidad anestésica: métodos electroencefalográficos. L. Ignacio Cortinez et al, Sociedad de anestesiología de Chile Vol. 33, Dic. 2004 N° 3.
34. Evaluación pediátrica del monitor de índice bispectral (BIS) y correlación del BIS con la concentración teleespiratoria de sevoflurano en lactantes y niños. Denman et al, *Anaesth Analg* 2000;90:872-7.
35. Advancing Age and Deeper Intraoperative Anesthetic Levels Are Associated with Higher First Year Death Rates Weldon CB, Mahla ME *et al*, *Anesthesiology* 2002:9697.

36. Validation of bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. Nicole Brown McDermott et al, *Anesth Analg* 2003;97:39-43.

37. Bispectral analysis during pediatric procedural sedation. Frank L. Overly et al, *Pediatric Emergency Care* 2005 vol 21 N° 1: 6-11.
43(12):1191-1194.

PROCOLO DE INVESTIGACION

DEXMEDETOMIDINA UNA ALTERNATIVA PARA PACIENTES SOMETIDOS A COLANGIOPANCREATOGRAFIARETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE)

Por este acto YO: _____ , otorgo mi consentimiento informado para la participación en el estudio denominado

“DEXMEDETOMIDINA UNA ALTERNATIVA PARA PACIENTES SOMETIDOS A COLANGIOPANCREATOGRAFIARETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE)”

estando a cargo el médico Dr. Francisco Romo Salas. Se me ha explicado el objetivo, procedimiento, molestias, beneficios y procedimientos alternativos. Entiendo que se guardará la confidencialidad de los resultados y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que esto afecte la atención médica que recibirá mi hijo (a). He recibido la información adecuada y respuesta a cualquier pregunta.

NOMBRE _____

PARENTESCO _____

FIRMA _____

FECHA _____

TESTIGO 1

TESTIGO 2

NOMBRE _____

NOMBRE _____

FIRMA _____

FIRMA _____

DEXMEDETOMIDINA PARA CPRE

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Adjunto: _____ Residente: _____

Nombre del paciente: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Registro: _____ Fecha: _____

Diagnostico: _____

Tipo de Anestesia: _____

Hora de Inicio _____

Hora de termino _____

TA	
FC	
BIS	

Premedicacion: _____

Medicamentos

Hora de Inicio de CPRE _____

Hora de termino _____

Hora

TA						
FC						
Respiracion						
E / A / M						
BIS						
SpO2						

Aldrete de egreso

Color	Puntuacion
Rosado	2
Pardo o palido	1
Cianotico	0
Respiración	
Puede respirar ampliamente y toser	2
Intercambio superficial pero adecuado	1
Apnea u obstruccion	0
Circulacion	
TA 20% dentro de lo normal	2
TA 20 a 50% dentro de lo normal	1
Desviacion de TA > 50% de lo normal	0
Estado de conciencia	
Despierto, alerta y orientado	2
Se le puede despertar rapidamente, pero se vuelve a dormir	1
No responde	0
Actividad	
Mueve las 4 extremidades	2
Mueve 2 extremidades	1
No tiene movimiento	0

Comentarios _____

Adecuada

No adecuada

Paciente _____
