



11202  
71

**CENTRO INTERDISCIPLINARIO  
DE CIENCIAS DE LA SALUD  
(C.I.C.S.)**

---

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION DE ANESTESIOLOGIA**

**'COMPARACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD  
DE LA PREMEDICACION CON DEXTROMETORFAN  
VERSUS CLONIDINA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGIA MAYOR DE ABDOMEN'**

**TRABAJO DE INVESTIGACION  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:  
ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. ANTONIO / HERNANDEZ RAYON**

**ASESOR DE TESIS: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMPARACION DE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD DE LA PREMEDICACION  
CON DEXTROMETORFAN VERSUS  
CLONIDINA.

EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGIA MAYOR DE ABDOMEN.

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ.

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

*“COMPARACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA  
PREMEDICACION CON DEXTROMETORFAN VERSUS  
CLONIDINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA MAYOR DE  
ABDOMEN.”*

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA

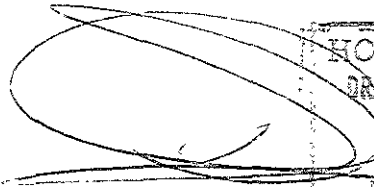
INVESTIGADOR PRINCIPAL: DR. ANTONIO HERNANDEZ  
RAYON

INVESTIGADORES ASOCIADOS: DR. RAFAEL H. R. ZAMORA  
MERAZ

DR. VICTOR M ESQUIVEL RODRIGUEZ

ENERO 2000

**AUTORIZACIONES**

  
HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE  
INVESTIGACION

DIRECTORA DE INVESTIGACION  
DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"



SUBDIRECCION DE  
INVESTIGACION

SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION  
DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA E.

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE

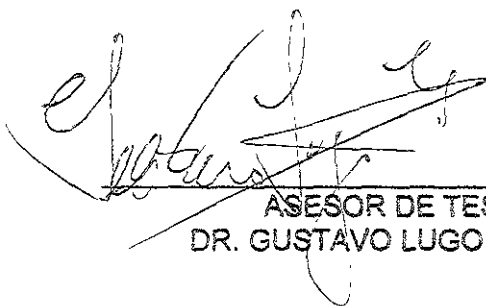


Hospital General  
"Dr. Manuel Gea Gonzalez"

Subdirección de Enseñanza



SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
DRA. TERESA VELASCO JIMENEZ



---

ASESOR DE TESIS  
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



---

JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
DR. RAFAEL H. R. ZAMORA MERAZ



---

PROF. TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA  
DR. VICTOR M. ESQUIVEL RODRIGUEZ

# INDICE

	PAGINA
➤ ANTECEDENTES	1
➤ MARCO DE REFERENCIA	2
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
➤ JUSTIFICACION	3
➤ OBJETIVO	3
➤ HIPOTESIS	3
➤ DISEÑO	4
➤ MATERIAL Y METODOS	4 – 13
➤ VALIDACION DE DATOS	14
➤ CONSIDERACIONES ETICAS	14
➤ RESULTADOS	15
➤ DISCUSION	16 -17
➤ CONCLUSIONES	17
➤ REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	18
➤ TABLAS Y GRAFICAS	19 - 23

## ANTECEDENTES

Estudios in vitro indican que la activación del receptor NMDA incrementa la concentración de calcio citoplasmático en neuronas cultivadas de médula espinal (2). Cambios en la concentración de calcio intracelular pueden llevar a cambios persistentes en la excitabilidad de las células de las astas posteriores de la médula espinal y por lo tanto juegan un importante papel en la percepción del dolor (3).

El antagonismo de receptores NMDA también previene la inducción y mantenimiento de los procesos de sensibilización central y suprime la hipersensibilidad una vez que se ha establecido (3). La sensibilización se manifiesta como una reducción del umbral al dolor e hipersensibilidad del reflejo de retiro a un estímulo nociceptivo. Estos datos sugieren que los antagonistas del receptor NMDA tienen el potencial de prevenir y tratar el dolor.

Estudios clínicos han demostrado la utilidad del sulfato de magnesio, un antagonista del receptor NMDA, para control del dolor postoperatorio. La administración preoperatoria de sulfato de magnesio se asoció con una reducción significativa en los requerimientos de morfina durante el periodo postoperatorio en pacientes sometidas a cirugía de abdomen bajo (5) Por otro lado, estudios en animales han demostrado que el dextrometorfan, un agonista reversible del receptor NMDA, incrementa el efecto de opioides exógenos e inhibe la tolerancia aguda y crónica (2) Sin embargo, hasta donde tenemos información no existen estudios en humanos donde se halla determinado la utilidad de esta droga en pacientes durante el postoperatorio.

El dextrometorfan o d-3 metoxi-N-metilmorfinano es un d-isómero del levorfanol, un análogo codeínico, que a diferencia del L-isómero no posee propiedades analgésicas o adictivas. Este agente tiene acción central y eleva el umbral de la tos, con potencia casi igual a la codeína, pero en comparación con ella, el dextrometorfan produce menos efectos secundarios gastrointestinales. En dosis terapéuticas no muestra actividad ciliar y sus efectos antitusivos persisten de 5 a 6 horas. Su toxicidad es baja pero a dosis muy altas puede producir depresión del SNC.



Se han encontrado sitios que ligan al dextrometorfan con gran afinidad en membranas de diversas regiones del encéfalo. Se conoce la capacidad de la naloxona para antagonizar a la codeína pero no al dextrometorfan, lo que indica que es posible lograr la supresión de la tos por distintos mecanismos.

La dosis promedio del clorhidrato de dextrometorfan es de 10 a 30 mg. De 3 a 6 veces por día, sin embargo como sucede con la codeína a menudo se requiere de dosis más altas para lograr el efecto terapéutico.

Por lo tanto en este estudio nosotros intentaremos probar la hipótesis de que la inhibición del receptor NMDA por dextrometorfan permite reducir los requerimientos de analgésicos durante el transoperatorio y el postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía mayor de abdomen.

## **MARCO DE REFERENCIA**

Tomando como fundamento el efecto farmacológico del dextrometorfan como inhibidor de los receptores NMDA y su interacción de este receptor con los receptores opioides, muy poca información se tiene en relación con sus efectos perioperatorios en cirugía mayor de abdomen. Se tiene referencia de estudios de los efectos de potenciación de morfina con la administración de dextrometorfan en ratas con neuropatía periférica (1).

Otro estudio realizado en humanos de los efectos del antagonismo de dextrometorfan como antagonista de los receptores NMDA en hiperalgesia primaria y secundaria en humanos, demostró eficacia similar a la de ketamina en procedimientos quirúrgicos (2).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿El bloqueo de los receptores NMDA por dextrometorfan permite reducir los requerimientos de analgésicos durante el perioperatorio de manera más significativa que el agonista alfa-2 (clonidina) en pacientes sometidos a cirugía mayor de abdomen?

## **JUSTIFICACION**

Las investigaciones recientes han demostrado que la interacción con receptores nociceptivos específicos presentan relevantes efectos en el mecanismo de acción de diferentes drogas anestésicas. Por otro lado la interacción específica de drogas sobre estos receptores, han demostrado que permiten reducir en forma muy significativa los requerimientos de drogas anestésicas en especial de analgésicos. Al aplicarse el conocimiento de como interactúan diferentes drogas sobre estos receptores, permite una mayor y mejor seguridad de las condiciones perioperatorias y disminuir importantemente la probabilidad de efectos adversos y reducir significativamente los costos directos e indirectos.

## **OBJETIVO**

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la premedicación con dextrometorfan y/o clonidina en pacientes ASA I y II sometidos a cirugía mayor de abdomen.

## **HIPOTESIS**

La activación de los receptores NMDA esta importantemente relacionado en la modulación de la respuesta a la estimulación nociceptiva. Por otro lado este receptor presenta en su estructura sitios de unión para dextrometorfan, ketamina, magnesio y glutamato básicamente. Por tal motivo nosotros tratamos de probar la hipótesis de que el bloqueo de un sitio del receptor NMDA con dextrometorfan puede permitir una importante disminución de los requerimientos de analgésicos durante el transoperatorio y postoperatorio, en comparación con el bloqueo de las vías noradrenergicas por clonidina.

## **DISEÑO**

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, experimental, aleatorizado, longitudinal y doble ciego controlado con placebo.

## **MATERIAL Y METODO**

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Todos los pacientes ASA I – II que requirieron anestesia general para cirugía mayor de abdomen, en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se estudió un total de 48 pacientes, divididos en 3 grupos de 16 pacientes cada uno. El tamaño de la muestra se basó con una probabilidad de error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2 y utilizando la siguiente ecuación (7)  $n = 2(1.96 + 1.28)^2 \cdot S^2 / d^2$ , donde S es la desviación estándar y d la diferencia entre los tratamientos, se obtuvo una diferencia mínima en el consumo de analgésicos en el perioperatorio mayor de un 30%. Asumiendo una variabilidad de aproximadamente 20%.

### **METODO DE ALEATORIZACION**

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria de acuerdo a los diferentes grupos de cirugía. El proceso de aleatorización fue por separado para las pacientes programadas para histerectomía y los programados para colecistectomía, para asegurar un número similar de procedimientos para cada grupo.

Un investigador que no participó en el manejo anestésico de los pacientes, utilizó sobres opacos para el proceso de asignamiento de los diferentes grupos, así también administró los diferentes medicamentos a los pacientes estudiados.

El asignamiento se realizó una vez que él(a) paciente aceptó participar voluntariamente en el estudio.

Los pacientes asignados al grupo placebo recibieron un jarabe similar al dextrometorfan sin compuesto farmacológico activo por vía oral, además, de solución salina al 0.9 % IV en lugar de clonidina.

Los pacientes asignados al grupo dextrometorfan, recibieron el compuesto activo más clonidina placebo.

Los pacientes asignados al grupo de clonidina recibieron el compuesto activo más dextrometorfan (placebo).

Tanto los investigadores como los pacientes no tuvieron conocimiento del (os) medicamentos administrados y al finalizar el estudio se abrió el código para realizar el análisis correspondiente.

◦ *CRITERIOS DE INCLUSION:*

Pacientes de ambos sexos, estado físico ASA I ó II, entre 18 y 65 años, sometidos a cirugía mayor de abdomen (Histerectomía total abdominal y/o colecistectomía abierta).

◦ *CRITERIOS DE EXCLUSION:*

Pacientes con enfermedad cardiovascular, respiratoria, hepática o renal.

Pacientes con enfermedad neuromuscular.

Pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor del 30 %).

Pacientes con vía aérea difícil ( Mallampati mayor de 2).

Pacientes con antecedentes Psiquiátricos.

Pacientes con antecedentes de alcoholismo o tabaquismo intensos.

Pacientes con antecedentes de uso de drogas.

Pacientes con tratamiento previo con opioides.

Pacientes con alergia a alguno de los medicamentos usados en el estudio.

◦ *CRITERIOS DE ELIMINACION:*

Pacientes con vía aérea difícil no prevista

Pacientes que presenten hemorragia intensa durante el transoperatorio.

Pacientes que presenten complicaciones quirúrgicas durante el transoperatorio.

## **VARIABLES**

### **INDEPENDIENTES**

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- ASA

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Consumo total de los requerimientos de analgésicos.
- Tiempo de apertura ocular (T.A.O)
- Tiempo de orientación (T.O)
- Estabilidad hemodinámica (TA, FC, FR, SPO2, CO2, EKG).
- Intensidad del dolor.
- Grado de sedación.
- Evaluación o presencia de náusea o vómito.
- Movimientos motores.
- Calificación del paciente de la calidad de la anestesia.

### **CRITERIOS DE EFICACIA**

- Consumo total de analgésicos.
- Tiempo de apertura ocular.
- Tiempo de orientación.
- Estabilidad hemodinámica.
- Intensidad de dolor.

### **DATOS DE SEGURIDAD**

- Análisis de eventos adversos.

### **PARAMETROS DE MEDICION DE VARIABLES**

- Tiempo de apertura ocular: se define como el tiempo transcurrido desde el momento en que se suspende la infusión de hipnótico (propofol) hasta el momento en que el paciente abre los ojos, en respuesta de una orden verbal.

- Tiempo de orientación: se define como el tiempo que transcurre desde el momento que se suspende la infusión de hipnótico, hasta que el paciente es capaz de responder o realizar ordenes sencillas como por ejemplo: edad, nombre, lugar, fecha etc.
- La intensidad del dolor se midió utilizando la escala visual análoga (EVA) donde 0 es igual a nada de dolor y 10 es igual al más intenso dolor que alguna vez haya experimentado el paciente durante alguna vez de su vida.
- También se utilizo la escala verbal análoga (EVERA) donde el (a) paciente identifico si el dolor que experimento fue: leve, moderado, intenso, muy intenso o insoportable.
- El grado de sedación se midió de acuerdo a la escala de Ramsay:

0 = Paciente despierto con los ojos abiertos.

1 = Paciente con los ojos cerrados, pero que responde a estímulos verbales de que abra los ojos.

2 = Paciente con los ojos cerrados que responde a estímulos verbales pero no abre los ojos.

3 = Paciente que responde solo a estímulos táctiles pero abre los Ojos.

4 = Paciente que responde a estímulos táctiles pero no abre los Ojos.

5 = Paciente que responde solo a estímulos dolorosos y abre los Ojos.

6 = Paciente que no responde a estímulos dolorosos.

- La presencia de respuesta motora se evaluó de acuerdo a la siguiente escala:

0 = Paciente inmóvil.

1 = Movimientos leves.

2 = Movimientos moderados.

3 = Movimientos bruscos.

4 = Movimientos incontrolables.

- La intensidad de la presencia de náusea y vómito se evaluó de acuerdo a la siguiente escala:
  - 0=Ausencia de náusea y vómito.
  - 1=Náusea leve que no requiere ningún tratamiento farmacológico.
  - 2=Náusea y/o vómito que requiere tratamiento farmacológico.
  - 3=Náusea y/o vómito persistente al tratamiento farmacológico.
- La tensión arterial se determinó a intervalos de cada 3 a 5 minutos por medio de un sistema automatizado no invasivo.
- La frecuencia cardíaca fue con registro continuo por medio de la sensibilidad de los electrodos de un cardioscopio.
- La frecuencia respiratoria se midió por impedancia y se registró de acuerdo al número de ventilaciones por minuto.
- La saturación periférica de oxígeno se midió con un sensor automatizado de pulsioximetría.
- La evaluación de ALDRETE fue de acuerdo a los criterios ya establecidos en anestesiología.
- La satisfacción de la calidad de la anestesia por los pacientes se evaluó de acuerdo a lo siguiente:
  - 1. - Excelente.
  - 2. - Buena.
  - 3. - Regular.
  - 4. - Mala.
  - 5. - Pésima.
- Los requerimientos de analgésico se determinaron de la suma de los microgramos consumidos durante el transanestésico y las 4 horas transcurridas en recuperación.
- Se utilizó una hoja de captura de datos por cada paciente, donde se registro cada 5 minutos lo siguiente: datos demográficos, parámetros hemodinámicos y variables en cuestión.

## PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Durante la consulta preoperatoria antes de la cirugía electiva se explico a cada paciente, el propósito del protocolo, el uso de la escala visual análoga, escala verbal análoga y escala de sedación.

Los pacientes fueron divididos en forma aleatoria en tres grupos: Uno recibió dextrometorfan jarabe 120 mg. de dosis vía oral, 40 a 45 min. antes de entrar a quirófano. El segundo grupo recibió una dosis 2 mcg/kg de clonidina via IV 40 a 45 minutos antes de la cirugía. Y el tercer grupo recibió placebo.

Al ingresar los pacientes a quirófano fueron monitorizados de rutina con electrocardiografía en derivación D II, con mango para toma de presión arterial no invasiva, con pulsioxímetro de pulso, sensor de temperatura y capnografía.

Se les canalizó una vena antecubital y se les administro 500 cc.de solución hartmann en 20 minutos.

La medicación preanestésica consistió en la administración única de ranitidina 50 mg IV.y midazolam de 20 a 30 mcg/kg IV.

Sé preoxígeno al paciente durante 3 minutos y se administro la inducción;con fentanil 2 mcg/kg, vecuronio 100 mcg/kg y propofol 2 mg/kg.

Una vez corroborada la adecuada colocación de la cánula endotraqueal por capnografía y auscultación de ambos campos pulmonares, se iniciará ventilación mecánica controlada con un volumen corriente de 7 a 10 ml/kg y la frecuencia respiratoria fue ajustada para mantener una pCO<sub>2</sub> espirada entre 28 y 35 mmHg.

El mantenimiento anestésico se llevo a cabo con propofol en infusión administrándose decrecientemente (180mcg/kg/min. por 20 min., 150 mcg/kg/min. por 30 min. y posteriormente 100 mcg/kg/min por el resto de la cirugía). Y fentanil en infusión a 1 mcg/kg/h, administrándose dosis suplementarias de 1 mcg/kg de fentanil en bolo si el paciente presenta alguno de los siguientes signos de anestesia superficial:

1. - Incremento de la presión arterial sistólica igual o mayor a un 20% con respecto a la basal preoperatoria.
2. - Incremento de la frecuencia cardiaca igual o mayor a un 20% con respecto al valor basal preoperatorio, y que no sea debido a hipovolemia u otra causa.
3. - Movimiento del paciente.
4. - Presencia de lagrimeo, salivación o sudoracion.



Los signos vitales fueron monitorizados a intervalos de cada 5 minutos y se registro cualquier evento transoperatorio así como el requerimiento de dosis suplementarias de analgésico o hipnótico. La infusión de fentanil se suspendió 20 minutos antes de terminar la cirugía y el propofol una vez terminada ésta. El efecto residual del relajante muscular se antagonizo con prostigmina de 10 a 30 mcg/kg IV. y atropina 10 mcg/kg IV. La traquea se extubo una vez que el paciente alcanzo un volumen corriente mínimo de 7 ml/kg., y una frecuencia respiratoria mayor de 12 ventilaciones por minuto y una pCO<sub>2</sub> espirado menor de 40 mmHg.

Posteriormente se evaluó y registro el tiempo de apertura ocular, tiempo de orientación, intensidad de dolor, grado de sedación nausea, vómito; y se evaluó el ALDRETE al egreso de sala quirúrgica.

En el postoperatorio él paciente permaneció en la sala de recuperación por un periodo mínimo de 4 hr. Y se evaluó a intervalos de cada 10 minutos; los signos vitales, grado de sedación, presencia de nausea o vómito, intensidad de dolor en base al EVA y EVERA. Si él (a) paciente manifestaba un score igual o mayor de 3 se administraba fentanil en bolos IV dosis de 0.5 a 1.0 mcg/kg Hasta alcanzar el nivel adecuado de analgesia. También se evaluó la presencia de algún otro efecto adverso.

La intensidad del dolor postoperatorio fue evaluado por un investigador ciego para el grupo al que fue asignado cada paciente. El registro de la evaluación del dolor se realizó en intervalos de 30 minutos para cada paciente. Cuando se egresó él paciente de la sala de recuperación se evaluó el score de dolor y si este era mayor de 3 o moderado (de acuerdo a EVA y EVERA respectivamente), se administraba nalbufina 100 a 200 mcg/kg SC. más metamizol 30 mcg/Kg IV.

En las primeras 24 hr. del postoperatorio el paciente fue evaluado por un investigador independiente sobre los requerimientos de analgésicos, intensidad del dolor, presencia de náusea, vómito, alucinaciones u otros efectos adversos que pudieran haberse presentado. Y por último se solicitó la opinión del (a) paciente con relación a la calidad y satisfacción de la anestesia.

**HOSPITAL GENERAL " DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**  
**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**  
**HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_ No.Registro: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ SPO2: \_\_\_\_\_ Servicio : \_\_\_\_\_

Dx.Preoperatorio: \_\_\_\_\_  
 Operación Propuesta \_\_\_\_\_

Antecedentes de importancia: **Si No Tiempo de Evolución Tratamiento**

- 1) Enf. cardiovascular: \_\_\_\_\_
- 2) Enf. respiratoria \_\_\_\_\_
- 3) Enf. genitourinarias \_\_\_\_\_
- 4) Enf. digestiva \_\_\_\_\_
- 5) Enf. SNC \_\_\_\_\_
- 6) Enf. metabólica \_\_\_\_\_
- 7) Otras \_\_\_\_\_

Premedicación: \_\_\_\_\_ Sedación al ingreso a Qx: \_\_\_\_\_

Medicamento	Dosis	Hora	Observaciones
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Inicio de Anestesia: \_\_\_\_\_ Termina anestesia: \_\_\_\_\_  
 Inicia Cirugía : \_\_\_\_\_ Termina cirugía : \_\_\_\_\_

Inducción:

Agente	Dosis	Hora
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Hora de inicio de infusión: \_\_\_\_\_ Termina de infusión: \_\_\_\_\_

Agente	Dosis (mg/Kg, mcg/Kg, etc.)	Dosis
Total	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Parametros de medición y agentes administrados

Hora	TANI	FC.	SPO2	CO2	Resp.Mot.	Fentanil Bolo Inf.	Propofol Bolo Inf.	Obs.
------	------	-----	------	-----	-----------	--------------------	--------------------	------


## CRONOGRAMA

➤ Revisión bibliográfica	1 meses
➤ Elaboración de protocolo	2 meses.
➤ Captación de información	5 meses
➤ Análisis de resultados	1 mes
➤ Elaboración del informe técnico final	1 mes
➤ Divulgación de los resultados	1mes

## RECURSOS

### ➤ Humanos:

Investigador responsable: Dr. Gustavo Lugo Goytia, actividad asignada es el manejo transanestésico y registro de los datos en estudio, con un promedio de 30 hrs. por semana.

Investigador principal: Dr. Antonio Hernández Rayón, actividad asignada de igual manera será en el manejo transanestésico y registro de las variables en estudio y con relación a tiempo será el necesario para que se lleve a cabo el protocolo de estudio.

Investigadores asociados: Dra. Laura Montoya. Actividad principal seleccionar y explicar a los pacientes la naturaleza del estudio, obtener la firma de la hoja de consentimiento informado y por último administrará el medicamento dependiendo del grupo correspondiente.

Además de los recursos del Departamento de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González que son utilizados en forma rutinaria para el manejo de estos pacientes.

## **MATERIALES**

- Maquina de anestesia marca Engstrom.
- Monitor Datex con registro de TANI,FC,SPO2 y EKG.
- Monitor Capnomac Ultima.
- Caja de anestesia con todos sus aditamentos.
- Bomba de infusión marca Abbott modelo Life Care 5000 con sistema para dos vía de infusión continua.
- Cassettes o equipos para bomba de infusión.
- Soluciones de Ringer – Lactado de 500 cc.
- Soluciones glucosadas al 5 % de 100 cc.
- Soluciones de Cl Na al 0.9 % de 100 cc.
- Equipos de venoclisis.
- Punzocats No. 16 y 18.
- Llaves de tres vías y extensiones para equipos de venoclisis.
- Telas adhesivas y cinta micropor.
- Electrodos para cables del sensor de EKG.
- Jeringas de 10 y 20 ml.
- Sobres opacos de papel.

## **MEDICAMENTOS**

- Propofol
- Fentanyl.
- Vecuronio.
- Midazolam.
- Ketamina.
- Dextrometorfan.
- Clonidina.
- Jarabe placebo.
- Ranitidina.
- Metoclopramida.
- Nalbufina.
- Metamizol.

## **FINANCIEROS**

- Recursos del Departamento de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A.

## **PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS**

### ***ANALISIS DE INFORMACION***

- Las variables continuas se describieron como media, desviación estándar y las variables categóricas en porcentajes.
- Las comparaciones entre grupos se realizaron por medio de análisis de varianza de una vía.
- Para las variables categóricas se utilizaron pruebas No paramétricas de Kruskal – Wallis.
- Para las variables categóricas se utilizaron pruebas de análisis de probabilidad exacta de Fisher. Donde un valor de probabilidad  $< 0.05$  fue considerado como un valor significativo.

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Todos los procedimientos están de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud. Y conforme al Artículo 17, sección III de investigación con riesgo mayor al mínimo.

Así también el presente protocolo fue apegado a los lineamientos establecidos en la convención de Helsinki.

Por último se contó con el consentimiento informado de los pacientes.

## RESULTADOS

Una vez que se aleatorizaron los grupos de esta investigación; la distribución en cuanto a edad, sexo, peso, ASA, tipo de procedimiento y duración de la anestesia fueron comparables en los 3 grupos(Tabla1).

El esquema de administración de hipnótico, (en este caso propofol) fue similar en los tres grupos.

Por otro lado, al analizar los requerimientos de opioide durante el transanestésico, en los grupos de estudio, se observaron requerimientos menores de fentanil en el grupo de clonidina (51+\_23) en contraste con el grupos placebo (58+\_41).

Así también la cantidad de opioide requeridos en el grupo de dextrometorfan (61+\_29) fueron menores que en grupo placebo (58+\_41), pero no lo suficientemente significativo para alcanzar un valor estadístico, tal y como se puede ver en la tabla 1.

Con respecto a los tiempos de apertura ocular que fue otra de las variables que se midieron se pudo observar que esta se efectuó en un tiempo más corto en el grupo de dextrometorfan (5.0+-3.9) en comparación con el grupo clonidina (6.5+\_5.7) y grupo placebo (6.4+\_3.3). El tiempo de orientación también se efectuó en un periodo más corto en el grupo de dextrometorfan.(9.3+\_4.5) con relación a los grupos clonidina (10.1+\_5.9) y placebo (10.6+\_4.1).

En relación con el grado de sedación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (ver tabla 2).

En cuanto a los requerimientos de Morfina, intensidad de dolor, grado de sedación, así como la presencia de efectos adversos se pudo apreciar que la puntuación EVA fue similar en los tres grupos ya que dentro del diseño de estudio la intención era mantener condiciones confortables para todos los pacientes.

El grado de sedación en recuperación fue similar en los tres grupos(\*) (ver tabla 3).

La incidencia de efectos adversos fueron significativamente menores en el grupo de clonidina y la frecuencia fue mayor en el grupo placebo.(ver tabla 3)

Respecto al consumo total de Morfina(mcg/kg) durante las primeras 4 horas postoperatorias, se evidencio que los requerimientos de opiáceo en el grupo de clonidina (110+\_78) fueron estadísticamente menores con relación al grupo placebo (197+\_74), pero por otro lado en el grupo dextrometorfan los requerimientos también fueron menores (145+\_81) en relación con placebo (197+\_74) sin alcanzar significancia estadística(ver tabla 3).

## DISCUSION

El principal propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la premedicación con dextrometorfan versus clonidina en pacientes ASA 1 – 2 sometidos a cirugía mayor de abdomen, para demostrar que el bloqueo de un sitio del receptor NMDA disminuye los requerimientos de opiáceo durante el perioperatorio en comparación con un grupo medicado con clonidina donde se produce bloqueo de las vías noradrenergicas.

Nuestros resultados demuestran que la disminución de los requerimientos de morfina en las primeras 4 horas de posoperatorio inmediato, son menores en los pacientes del grupo dextrometorfan sin alcanzar significancia estadística en comparación con el grupo placebo. En relación a la disminución de los requerimientos de morfina en el grupo de Clonidina se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo.

En la literatura se encuentra muy poca investigación clínica sobretodo en humanos donde se demuestre que la interacción con los receptores nociceptivos específicos con diferentes drogas, presenten efectos relevantes en su mecanismo de acción, principalmente entre la administración de dextrometorfan y el receptor NMDA. Investigaciones recientes son controversiales en cuanto a sus resultados, ya que en algunas mencionan que han encontrado que sí existe disminución de los requerimientos de opioides perioperatorios y por otro lado otros investigadores mencionan incluso hiperalgesia y/o No disminución de los requerimientos de opioides. Así mismo existen estudios en pacientes tratados por dolor crónico dónde se menciona una importante disminución de analgésicos opioides y también existen algunos estudios en animales con resultados parecidos a los antes mencionados.

Es importante mencionar que en la diversidad de resultados puede ser por la variabilidad genética, el tipo de población en estudio, el tipo de cirugía realizada y más importante es el polimorfismo metabólico que existe entre los pacientes, es decir que en algunos pacientes la administración de una droga (p/ej.dextrometorfan) puede ser metabolizado más rápido que en otros, dado a sus características genéticas modificando importantemente su efecto farmacodinámico.

Aun cuando nuestros resultados pueden coincidir con los reportados por otros investigadores y cuando esperábamos mostrar una disminución importante de los requerimientos de morfina perioperatoria esta no alcanzo una significancia estadística. Sin embargo en un estudio más grande de muestra de población pudiera tener una repercusión estadísticamente significativa e importante

## CONCLUSIONES

La premedicación con dextrometorfan en dosis elevadas para bloquear un sitio del receptor NMDA y disminuir los requerimientos de opioides en el perioperatorio es confiable en comparación con los pacientes premedicados con clonidina para bloquear vías noradrenergicas. Sin embargo la disminución esperada en el grupo dextrometorfan fue menor que el grupo de clonidina. Ambos esquemas permiten un buen control del transanestesico así como de un mejor control de la analgesia perioperatoria. La facilidad de su uso, disponibilidad, costos y la aceptación entre otros puede ser parte del arsenal farmacológico del anestesiólogo.



Es importante mencionar que en la diversidad de resultados puede ser por la variabilidad genética, el tipo de población en estudio, el tipo de cirugía realizada y más importante es el polimorfismo metabólico que existe entre los pacientes, es decir que en algunos pacientes la administración de una droga (p/ej.dextrometorfan) puede ser metabolizado más rápido que en otros, dado a sus características genéticas modificando importantemente su efecto farmacodinámico.

Aun cuando nuestros resultados pueden coincidir con los reportados por otros investigadores y cuando esperábamos mostrar una disminución importante de los requerimientos de morfina perioperatoria esta no alcanzo una significancia estadística. Sin embargo en un estudio más grande de muestra de población pudiera tener una repercusión estadísticamente significativa e importantes

## CONCLUSIONES

La premedicación con dextrometorfan en dosis elevadas para bloquear un sitio del receptor NMDA y disminuir los requerimientos de opioides en el perioperatorio es confiable en comparación con los pacientes premedicados con clonidina para bloquear vías noradrenergicas. Sin embargo la disminución esperada en el grupo dextrometorfan fue menor que el grupo de clonidina. Ambos esquemas permiten un buen control del transanestesico así como de un mejor control de la analgesia perioperatoria. La facilidad de su uso, disponibilidad, costos y la aceptación entre otros puede ser parte del arsenal farmacológico del anestesiólogo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DEXTROMETHORPHAN POTENTIATES THE EFFECT OF MORPHINE IN RATS WITH PERIPHERAL NEUROPATHY. AUTHORS: KAUPPILA-T; WIESENFELD-HALLIN-Z. NEUROREPORT 1996 APR 20;9(6): 1071-4.
2. EFFECT OF SYSTEMIC N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTAGONIST (DEXTROMETHORPHAN) ON PRIMARY AND SECONDARY HYPERALGESIA IN HUMANS. AUTHORS: LLKJAER-S; DIRKS-J; BRENNUM-J; WERNBERG-M; DAHL-JB. BR-J-ANAESTH. 1997 NOV: 79(5):600-5.
3. THE EFFECT ON NMDA ANTAGONIST (KETAMINA), ON SINGLE AND REPEATED NOCICEPTIVE STIMULI: PLACEBO CONTROLLED EXPERIMENTAL HUMAN STUDY: ARENDT-NIELSEN L, PETERSON FELIX S, FISHER M, BACK P. ANESTH-ANALG. 1995;81:57-62.
4. POSOPERATIVE PAIN THE EFFECT OF LOW DOSE KETAMINE IN ADDITION TO GENERAL ANESTHESIA. AUTHORS: ROYBLAT L, KOROTKORUCHKO A, KATZ J, ANESTH-ANALG: 1993;77:1161-5.
5. CLONIDINE THE FARMACOLOGICAL BASIS OF TERAPEUTICS, GOLDMAN AND GILDMAN: 8ª EDITION. MCGRAW HILL 784-813.
6. ALPHA 2 ADRENERGIC AGONIST ANESTHESIA. AANATA R, SHEIN M, ACTA ANESTHESIOLOGY OF SCAND. 1993;37:433-448.
7. PROBABILIDAD Y ESTADISTICA Para Ciencias Químico-Biológicas. MARIA JOSE MARQUES DE CANTU. MCGRAW HILL. 1990.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes**

	Dextrometorfano	Cionidina	Placebo
Edad (años)	38 ± 11	37 ± 12	37 ± 10
Peso (kg)	61.6 ± 10	67.8 ± 14	64.8 ± 12
Sexo (M/F)	0/16	1/15	0/16
Cirugía			
Colecistectomía	8	8	8
Histerectomía	8	8	8
Duración Anestesia (min)	102 ± 45	114 ± 57	112 ± 47
Consumo Propofol (µg/kg/min)	138 ± 26	139 ± 15	134 ± 14
Consumo de fentanil (ng/kg/min)	61 ± 29	51 ± 23	58 ± 41

ISSN 1677-0544  
 REVISTA DE NEUROLOGÍA  
 Y PSICHIATRIA

Tabla 2. Recuperación anestésica

	Dextrometorfano	Clonidina	Placebo
Tiempo de apertura ocular (min)	5.0 ± 3.9	6.5 ± 5.7	6.4 ± 3.3
Tiempo de orientación (min)	9.3 ± 4.5	10.1 ± 5.9	10.6 ± 4.1
Sedación*	0(0,0)	0(0,0.25)	0(0,0)

\*mediana (primer cuartil, tercer cuartil)

Tabla 3. Requerimientos de morfina, dolor, sedación y efectos adversos durante las primeras 4 horas de postoperatorio.

	Dextrometorfano	Clonidina	Placebo
Consumo total de morfina ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	145 $\pm$ 81	110 $\pm$ 78 <sup>a</sup>	197 $\pm$ 74
Puntuación EVA (mm)	32.7 $\pm$ 11.2	34.4 $\pm$ 8.8	34.4 $\pm$ 9.8
Grado de sedación*	1(1.1)	1(1.1 25)	1(1.1)
Efectos adversos			
Nausea	6/16	3/16	8/16
Vomito	0/16	0/16	3/16
Alucinaciones	0/16	0/16	0/16
Otros	5/16	1/16	2/16

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  con respecto a placebo (ANOVA)

mediana (primer cuartil, tercer cuartil)

Otros= mareo, prurito, cólico, llanto

22

