

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ "

43

EFFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN CON
DEXMEDETOMIDINA SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE
DESFLURANO

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A:
DR. GUADALUPE MARTÍN FIGUEROA QUINTANILLA

ASESOR:
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2003

TRIS CON
FALLA DE ORIGEN

001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

1. TITULO

Efectos de la premedicación con dexmedetomidina sobre los requerimientos de desflurano.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

2. AUTORIZACIONES

Dr. German Fajardo Dolci, Director de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

AD
Dra. Ana Flisser Steinbruch, Directora de Investigación

Dr. Gustavo Lugo Goytia, Asesor de Tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

003

3. COLABORADORES Y AGRADECIMIENTOS

Doy gracias al apoyo de mi Familia: mi Dios, mi esposa Martha y mis dos hijos Abigail y Saúl.

De igual manera doy gracias por la asesoría de Dr. Gustavo Lugo ya que sin el apoyo por parte de él, no hubiera sido posible la elaboración de este trabajo, también agradezco la colaboración del Dr. José Arévalo y Dra. Esmirna Vázquez así como los médicos adscritos del servicio de anestesia del Hospital General Dr. Manuel Gea Gózales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. ANTECEDENTES

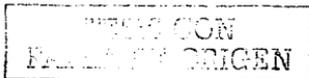
Durante los últimos años ha crecido la cirugía ambulatoria esto no obstante, a la mejora de las técnicas anestésicas y al desarrollo de fármacos de acción más corta, nuevos anestésicos intravenosos y volátiles (propofol, sevoflurano, desflurano) han arribado al mercado, a pesar de esto aun se siguen usando drogas previamente disponibles (barbitúricos, isoflurano), la más importante razón que persiste con el uso de anestésicos estándar es el costo incrementado de los nuevos anestésicos. Sin embargo Joachim et al. En un estudio en 20 pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos reportó que no existe diferencia en cuanto al costo de isoflurano, sevoflurano y desflurano, aunque el tiempo de extubación y la estancia en la unidad de cuidados posoperatorios fue mayor en los pacientes tratados con isoflurano [1].

Hoy en día cada vez más se está implementando el uso del índice bispectral (IBE) un valor derivado del electroencefalograma que presenta una medición confiable del efecto de drogas anestésicas en el sistema nervioso central. Dajun dice que la titulación de sevoflurano y desflurano para mantener un IBE de 60 durante la anestesia general disminuye la cantidad de anestésicos volátiles usados durante el periodo de mantenimiento, además el uso de un protocolo de titulación con IBE resulta en un más rápido tiempo de emergencia y acortamiento del periodo de extubación después de la anestesia general [2]. La inducción de la anestesia general es usualmente acompañada por un incremento de la actividad EEG en alta frecuencia que se extiende de la región frontal a las regiones más posteriores del cerebro, resultando en sedación y eventualmente pérdida de la conciencia [3].

La calidad, inocuidad, eficacia y el costo de los fármacos y materiales deben ser considerados importantes al elegir una técnica anestésica, el anestésico ideal para el paciente ambulatorio debe tener un comienzo de acción rápido, producir buena amnesia y analgesia perioperatoria, rápido periodo de recuperación y los mínimos efectos colaterales. La técnica basada en remifentanil combinada con dosis bajas de propofol, sevoflurano o desflurano provee una rápida y temprana recuperación [4].

La anestesia general sigue siendo la técnica anestésica más ampliamente utilizada. Al conocer el coeficiente de partición (tejido / gas es el mismo que sangre / gas) de los anestésicos volátiles en sangre y tejidos (desflurano < sevoflurano < isoflurano < enflurano < halotano) permite predecir la velocidad de incremento en la concentración en pulmones y tejidos. La baja solubilidad acelera la inducción y recuperación, esta rapidez de la inducción y recuperación podría ser esperada con desflurano > sevoflurano > isoflurano > enflurano > halotano [5]. Lo que permite no sacrificar la calidad por que los costos se reducen al evitar la rotación en camas de hospitalización, la estancia en la unidad de recuperación posquirúrgica y reduciendo la necesidad de personal.

La alteración cognitiva (delirium, confusión) son un significativo problema en pacientes mayores de edad durante el periodo posoperatorio temprano, siendo esta incidencia hasta del 44 al 61% lo cual provoca retraso en la recuperación de



la funcionalidad, y una estancia hospitalaria prolongada. Esto ha hecho que lo anestésicos volátiles que son rápidamente eliminados tengan ventajas [6].

Clonidina es un agonista parcial con una relación $\alpha 1/\alpha 2$ de 1:220 [7], esta sido usada como medicación preanestésica para reducir los requerimientos de opioides o anestésicos volátiles y mejorar la estabilidad cardiovascular. Debido a que los $\alpha 2$ -agonistas son potentes drogas simpaticolíticas, las reacciones del sistema nervioso autonómico como son incremento en la frecuencia cardiaca o presión arterial no pueden ser fiables y útiles signos de insuficiente anestesia [8].

La premedicación con clonidina oral 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ exitosamente reduce la concentración alveolar mínima (CAM) [9]. La potencia anestésica de un anestésico volátil es generalmente medido por la CAM requerido para suprimir la respuesta en el 50% de los pacientes [10]. Dexmedetomidina es un potente agonista altamente selectivo con una relación $\alpha 1/\alpha 2$ de 1:1620 [7] con una vida media de distribución alfa de 9 minutos y una vida media de eliminación beta de 2 horas [11].

El renombrado interés en esta clase de agentes proviene de sus efectos sedativos relacionados a las dosis, ansiolíticos, ahorradores de analgésicos y anestésicos y habilidad para abolir la respuesta simpática a la cirugía, resultando en una estabilidad hemodinámica intraoperatoria [7]. Una simple dosis IV de dexmedetomidina administrada antes de la inducción de la anestesia disminuyó los requerimientos de isoflurano durante la histerectomía abdominal [12].

Dexmedetomidina a una concentración plasmática de 0.35 ng/ml disminuye los requerimientos de isoflurano en aproximadamente 35% y 0.75 ng/ml en aproximadamente 50% [13]. Aunque Aantaa et al. reporta que dexmedetomidina en dosis bajas a una concentración plasmática de 0.3 ng/ml y mantenimiento de 75 $\mu\text{g}/\text{hora}$ durante 15 minutos y después de esto 60 $\mu\text{g}/\text{hora}$ y dexmedetomidina a dosis altas a una concentración plasmática de 0.6 ng/ml y mantenimiento de 150 $\mu\text{g}/\text{hora}$ durante los primeros 15 minutos y 120 $\mu\text{g}/\text{hora}$ después. La CAM de isoflurano disminuyó en el grupo de dexmedetomidina alta 47% y en el grupo de dexmedetomidina en dosis bajas disminuyó 35% [13].

Dexmedetomidina a una concentración plasmática de 0.3 ng/ml disminuye la CAM de sevoflurano 5% y a una concentración plasmática de 0.6 ng/ml disminuye la CAM del mismo 18% [14]. Aparte de su uso para premedicación también se ha usado como sedante durante la cirugía y comparando con propofol, los pacientes que reciben dexmedetomidina durante la cirugía tienen significativamente pequeñas necesidades para opiáceos, tienen altos niveles de sedación y no hay diferencia en lograr un Aldrete de 9 y el tiempo de alta de la unidad de cuidados posoperatorios [15].

El planteamiento del problema fue

¿Es la premedicación con dexmedetomidina suficiente para disminuir los requerimientos de desflurano?

La justificación se basó en la

- a. Disminución de costos tanto de anestésicos en el perioperatorio y de requerimientos de analgésicos en el posoperatorio.
- b. Menor depresión cardiovascular.

TESIS CON
FALLA DE OPIGEN

- c. Recuperación cognitiva más rápida evaluada a través de la apertura ocular.

Los objetivos

a. El principal fue:

Determinar si la premedicación con dexmedetomidina disminuye los requerimientos anestésicos de desflurano.

b. Los secundarios fueron:

Determinar tiempo de recuperación cognitiva.

Determinar requerimientos de analgésicos en el posoperatorio.

Determinar variables hemodinámicas.

La hipótesis fue:

Si dexmedetomidina tiene efectos hipnóticos, ansiolíticos y analgésicos, y estos efectos son incrementados por desflurano; entonces dexmedetomidina disminuirá los requerimientos de desflurano.

El diseño fue: comparativo, doble ciego, experimental, prospectivo, longitudinal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. MATERIALES Y MÉTODO

Universo de estudio. Pacientes mayores de 18 años de edad.

Tamaño de la muestra: 30 pacientes.

Número de grupos: dos

Número de casos por grupo: 15

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: Aleatoria.

$\alpha=0.05$

$\beta=0.20$

Potencia = 80%.

Tamaño del efecto = disminución de los requerimientos de desflurano del 35% en la concentración espirada en volumen %.

Variabilidad: 20%.

Tamaño de muestra:

$$n = \frac{2}{d^2} \times 0.05 \times 0.20$$

Donde: d es la diferencia esperada / variabilidad

$$d = 1.38$$

$$n = \frac{2}{(1.38)^2} \times 7.58 = 11$$

n=11 pacientes

Criterios de selección:

Criterios de inclusión. Pacientes sexo masculino o femenino, con edad mayor de 18 años de edad, programados para tiroidectomía, toma de biopsia, revascularización, mastectomía, hernioplastia y/o cierre de pared, colecistectomía y funduplicatura con estado físico ASA I a II.

Criterios de exclusión. Pacientes amamantando, embarazadas, anemia, historia de abuso de drogas, sobrepeso mayor del 50%, insuficiencia renal o hepática, medicación que afecte la concentración anestésica alveolar mínima (CAM), bloqueo AV de segundo o tercer grado, hipotensión arterial, estado físico ASA III o mayor

Criterios de eliminación. Cirugía mayor de cuatro horas, pacientes que requirieran ingreso a la unidad de terapia intensiva.

Definición de variables

a Independiente:

El uso o no de dexmedetomidina

Edad

Sexo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

008

Estado físico
Tipo de cirugía

b. Dependiente:

Disminución de desflurano evaluada a través de la fracción espirada en volumen %.

Tiempo de recuperación
Requerimientos de analgésicos
Costos

Variables hemodinámicas

Descripción de procedimientos.

Después de que el comité de investigación biomédica y ética dió su aprobación y se informó a los pacientes y dieron su consentimiento por escrito, se estudiaron 30 pacientes con estado de salud físico ASA I-II, con edades de 35 a 65 años de edad que fueron sometidos a cirugía electiva.

Utilizando números aleatorios por computadora los pacientes fueron asignados a recibir placebo o dexmedetomidina como premedicación preoperatoria. Los pacientes en el grupo de dexmedetomidina (n=15) recibieron dexmedetomidina 1 µg/kg intravenoso en infusión durante 20 minutos antes de la inducción de la anestesia. Los pacientes del grupo placebo (n=15) recibieron solución salina en infusión durante 20 minutos antes de la inducción de la anestesia. Las jeringas fueron de características idénticas y preparadas por un investigador que no tomó parte en la evaluación y manejo de los pacientes.

Todos los pacientes fueron premedicados con ranitidina 50 mg intravenosa, metoclopramida 10 mg intravenosa y dexametasona 4 mg intravenosa.

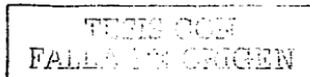
Los pacientes fueron monitorizados en forma estándar con electrocardiografía, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva y capnografía.

El nivel de hipnosis se registró por medio del índice bispectral del electroencefalograma utilizando un monitor BIS modelo A-2000 XP.

La anestesia fue inducida con etomidato 300 µg/kg intravenoso y fentanil 3 µg/kg intravenoso. La intubación se facilitó con rocuronio a dosis de 500 µg/kg intravenoso. La ventilación se controló con un volumen corriente a 8 a 10 ml/kg y la frecuencia respiratoria se ajustaron para mantener un CO₂ al final de la espiración de 28 a 35 mmHg. La anestesia se mantuvo con desflurano, ajustando las concentraciones para mantener un valor del IBE entre 40 y 60. Las concentraciones del anestésico se midieron en forma continua utilizando un analizador de gases (Capnomac Ultima; Datas, Helsinki, Finlandia), el cual fue calibrado con una mezcla estándar antes del estudio.

Al terminar el procedimiento quirúrgico se revertió el efecto del relajante con 30 µg/kg de neostigmina y 1 mg de atropina. Se evitaron todos los estímulos y la concentración del anestésico y el IBE se mantuvieron estables por 15 minutos, posteriormente se suspendió la administración de desflurano y se mantuvo al paciente con un flujo de oxígeno a 5 L/min y ventilación controlada por un volumen corriente de 8 ml/kg y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto.

A partir del momento en que se suspendió la administración de desflurano



se le ordenó al paciente, en un tono de voz normal, que abriera los ojos a intervalos de 30 segundos. Cuando el paciente abrió los ojos se registró la concentración espirada de desflurano y el valor del IBE. El tiempo de apertura ocular y el tiempo de orientación, definidos como el intervalo desde la suspensión del desflurano hasta el momento en que el paciente abrió los ojos o fue capaz de dar correctamente su nombre y edad respectivamente, también fueron registrados. La presencia de agitación en el momento de despertar fue registrada como una variable nominal (presente o ausente). El anestesiólogo y los observadores que registraron los datos desconocían el tratamiento que recibió el paciente.

Validación de datos

Los valores se presentan como la media y su desviación estándar a menos que se señale lo contrario. Las variables continuas que se ajustaron a una distribución normal fueron analizadas por medio de la prueba t de Student para muestras independientes, mientras que aquellas que no se ajustaron a una distribución normal fueron comparadas por medio de la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron contrastadas por medio de la prueba de chi cuadrada o de probabilidad exacta de Fisher. Los tiempos de despertar y de orientación fueron descritos utilizando curvas de Kaplan-Meier comparados por medio de la prueba de rangos logarítmicos. Un valor de probabilidad menor de 5% fue considerado como estadísticamente significativo. La inclusión de 15 pacientes en cada grupo fue calculada para permitir detectar una diferencia de 35% en los requerimientos de desflurano con una probabilidad de error tipo I de 5% y una potencia estadística de 80% (16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hoja de captura de datos.

Nombre: _____		F. orientación (min): _____	
Registro: _____		I Anestesia _____	F Anestesia _____
Sexo: _____	Edad: _____	Total de tentán (mcg) _____	
Peso: _____	Talla: _____	Nivel de sedación _____	
ANA: _____	Número de paciente: _____	I Agitado _____	2 Cooperador _____
Diagnóstico: _____		3 R. órdenes verbales _____	4 R. aplicación suave _____
Circulación: _____		5 R. estímulos nocivos _____	6 Sin respuesta _____
T. pupilar ocular (mm): _____		Náuseas: _____	
F. extubación (min): _____		Vómito: _____	

PERIOPERATORIO

Tiempo (min)	TA (mmHg)	FC (lat/min)	SaO2 (%)	PETCO2 (mmHg)	F espirada (vol%)	IBE	ST (mm)
Basales							
1 min							
2 min							
3 min							
4 min							
5 min							
6 min							
7 min							
8 min							
9 min							
10 min							
20 min							
30 min							
40 min							
50 min							
60 min							
70 min							
80 min							
90 min							
100 min							
110 min							
120 min							
130 min							
140 min							
150 min							
160 min							
170 min							
180 min							

EMERSON

Tiempo (min)	TA (mmHg)	FC (lat/min)	SaO2 (%)	PETCO2 (mmHg)	F espirada (vol%)	IBE
Basal						
1 min						
2 min						
3 min						
4 min						
5 min						
6 min						
7 min						
8 min						
9 min						
10 min						

**TRABAJA CON
FALLA DE ENGEN**

6. RESULTADOS

No se observaron diferencias entre los dos grupos con relación a sus características clínicas, duración de la anestesia y consumo de fentanil (tabla 1).

Los valores del IBE durante la anestesia fueron similares entre los pacientes que recibieron placebo y dexmedetomidina (45 ± 5 vs 48 ± 4 , respectivamente, $p = 0.180$). La concentración de desflurano al momento de despertar fue significativamente menor en los pacientes que recibieron placebo (0.81 ± 0.36 vs 1.40 ± 0.37 , respectivamente, $p < 0.0001$) (Figura 1).

El IBE en el momento de despertar fue de 77 ± 11 en aquellos que recibieron dexmedetomidina ($p = 0.511$). El IBE en el momento de discontinuar la anestesia fue similar entre los dos grupos. La concentración de desflurano en el momento de discontinuar la anestesia fue significativamente menor en el grupo que recibió dexmedetomidina (tabla 2).

El análisis de sobrevida de la probabilidad acumulada de pacientes que no responden después de discontinuar desflurano se muestra en la Figura 2.

La prueba de rangos logarítmicos no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos. La concentración espirada promedio de desflurano requerida durante la anestesia para mantener un IBE entre 40 y 60 fue significativamente menor para dexmedetomidina en comparación a placebo (3.1 ± 0.6 vs 5.3 ± 0.9 , respectivamente, $p < 0.0001$) (Figura 3).

Los cambios hemodinámicos se muestran en la tabla 3. Las presiones sistólica y diastólica máxima y mínima durante la anestesia no fueron diferentes entre los dos grupos. La frecuencia cardíaca máxima fue significativamente más alta en el grupo placebo en comparación al grupo de dexmedetomidina (91 ± 18 vs 72 ± 13 , respectivamente, $p < 0.05$). La frecuencia cardíaca más baja no fue diferente entre los dos grupos.

La incidencia de agitación fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron placebo en comparación a dexmedetomidina (13% vs 53%, $p < 0.05$). Tres pacientes presentaron náuseas y vómito postoperatorio, dos del grupo placebo y uno del grupo de dexmedetomidina. Ninguno de los pacientes fue capaz de recordar cualquier evento durante la anestesia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS
DE LA

7. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que la premedicación con dexmedetomidina reduce significativamente los requerimientos de desflurano y la CAM asociada al despertar sin prolongar la recuperación anestésica.

Estudios previos han demostrado que la premedicación con clonidina, disminuye los requerimientos de anestésicos inhalados e intravenosos en modelos de animales y en humanos [17]. Mas recientemente el uso de dexmedetomidina un α_2 -agonista más potente y efectivo que clonidina, ha demostrado que permite reducir la CAM de anestésicos inhalados tanto en modelos animales y humanos [13]. El sitio de acción de dexmedetomidina y otros α_2 -agonistas adrenérgicos reside en el locus ceruleus en el tallo cerebral. El mecanismo de acción hipnótica de los α_2 -agonistas adrenérgicos esta atribuido a la inhibición de la adenilciclasa, con los consecuentes cambios de la conductancia de iones transmembrana e hiperpolarización de neuronales excitables [16, 15].

En los pacientes se observo una reducción del 41% en los requerimientos de desflurano necesarios para mantener una profundidad hipnótica, evaluada por el IBE, similar a la del grupo control. Esta reducción es importante clinicamente ya que permite reducir los costos por consumo de anestésico. Este efecto ahorrador de anestésico puede explicarse por su actividad sobre el locus ceruleus, una estructura con alta densidad de receptores α_2 -adrenérgicos, localizada bilateralmente en el tallo cerebral superior, que regula la actividad del despertar conductual y electroencefalográfico [7].

Estudios previos han reportado un retardo en la recuperación de la anestesia en pacientes premedicados con clonidina que recibieron anestesia inhalada o intravenosa [20]. En pacientes anestesiados con propofol y fentanil, Hideyuki reporta una reducción significativa en las concentraciones de propofol asociadas al despertar y un retardo significativo en el tiempo de despertar en los pacientes que fueron premedicados con 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina. En pacientes anestesiados con isoflurano, Goyaki reporta una reducción en las concentraciones asociadas al despertar y un retardo significativo en los tiempos de recuperación anestésica. Sin embargo, una limitación importante de estos estudios es que la profundidad anestésica fue evaluada únicamente a través de la respuesta hemodinámica lo que es muy cuestionable despues de la administración de una α_2 -agonista que deprime la respuesta del sistema nervioso autónomo [21]. El monitoreo de la función cerebral es requerido para poder evaluar en forma precisa el efecto ahorrador anestésico de los α_2 . De esta forma los estudios previos pueden haber sobredosificado a los pacientes y esto explica la prolongación de los tiempos de recuperación.

En nuestros pacientes el ajuste de las concentraciones de desflurano al efecto hipnótico permitio que al final del procedimiento la concentración promedio de desflurano en el grupo control fuera de 5.1 vol% y para el grupo con dexmedetomidina de 3.1 vol%. Así, las concentraciones tuvieron que decrementar un 72% en el grupo placebo y un 74% en el grupo dexmedetomidina para alcanzar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la concentración del despertar. Es decir, el tiempo de decremento sensible al contexto no fue modificado por el uso de dexmedetomidina. De no haberse controlado las concentraciones a través del IBE la concentración de desflurano tendría que haber decrementado en un 85% (un 11% más con respecto al valor observado), lo cual habría prolongado el tiempo de recuperación anestésica.

La premedicación con dexmedetomidina no modificó significativamente los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, se observó un mejor control de la frecuencia cardíaca, un determinante significativo del consumo miocárdico de oxígeno. Este efecto ha sido documentado previamente con el uso de los α_2 -agonistas durante el perioperatorio [22].

Un efecto adverso relativo frecuente con el uso de desflurano es la agitación en el momento del despertar [23], este efecto se redujo en forma significativa con la premedicación con dexmedetomidina lo que permitió tener un paciente más cooperador y una mejor tolerancia al tubo endotraqueal. Este efecto puede estar dado por la actividad sedante y analgésica de la dexmedetomidina [24].

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. CONCLUSIONES

En resumen nuestros resultados muestran que la premedicación con dexmedetomidina permite reducir los requerimientos de desflurano, la CAM asociada al despertar sin prolongar los tiempos de recuperación y mejorar la calidad de la emergencia anestésica. El monitoreo del IBE es importante para evitar sobredosificación al paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Joachim B, et al. Economic considerations of the use of new anesthetics: A comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 1998; 86:504-9.
2. Dajun Song et al. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-8.
3. Xiaoguang Chen, et al. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002;95:1669-74.
4. Torsten Loop et al. Recovery after anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 2000;91:123-9.
5. Jian-Xin et al. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg* 2001;93:234-8.
6. Xiaoguang Chen, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001;93:1489-94.
7. Z. P. Khan, I. T. Munday, R M. Jones, C. Thornton, T. G. Mant and D. Amin. Effects of dexmedetomidina on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999;83:372-80.
8. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct [editorial]? *Br J Anaesth* 1987;59:1341-5.
9. Inomata, et al The Effects of Clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time. *Anesth Analg* 1999;89:204-8.
10. Eger EI, Saidman L.J, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756-63.
11. Nita Bhana, Karen L. Goa and Karen J. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-8.
12. Aho MS, Lehtinen AM Erkoia O et al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74:997-1002.
13. Aantaa, Riku MD, PhD; Jaakola, Marja-Leena MD; Kallio, Antero MD, PhD; Kanto, Jussi MD, PhD. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-60.
14. Fragen, Robert J, MD, Fitzgerald, Paul C, BSN, MS. The effect of dexmedetomidina on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years to prevent response to skin incision. *Anesthesiology* 1998;89 (3AS):134A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Arair, Shahbaz R. MD; Ebert, and Thomas J. MD, PhD. The Efficacy, side effect and recovery characteristics of dexmedetomidina versus propofol when u.ed for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95:461-6.
16. Day SJ, Graham DF. Sample size estimation for comparing two or more treatment groups in clinical trials. *Stat Med* 1991;10:33-43.
17. Nishina, Kihoru MD. Oral Clonidine Premedication Reduces Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane for Tracheal Intubation in Children. *Anesthesiology* 1997;87:1324-27.
18. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidina, an alpha-2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992. 76:948-52.
19. Correa-Sales C, Macif-Coelho C, Reid K, Maze M. Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to alpha-2-agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 236:1046-9.
20. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C. Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990;65:157-63.
21. Goyaki, Toru MD; Tanaka, Makoto MD; Nishikawa, Toshiaki MD. Oral Clonidine Premedication Reduces the Awakening Concentration of Isoflurane. *Anesth Analg* 1998;86:410-13.
22. Hogue, Charles W Jr., M.D.; Talke, Pekka M.D.; Stein, Phyllis K, Ph.D.; Richardson, Charles Ph.D.; Domitrovich, Peter P, Ph.D.; Sessler, Daniel I. M.D. Autonomic Nervous System Responses during Sedative Infusions of Dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002;97:592-98.
23. Valley, Robert D. MD, FAAP; Freid, Eugene B. MD, FAAP, FCCM; Bailey, Ann G. MD, FAAP; Kopp, Vincent J. MD, FAAP; Georges, Linda S. MD, FAAP; Fletcher, James MBBS, Keifer, Anne MD. Tracheal Extubation of Deeply Anesthetized Pediatric Patients: A Comparison of Desflurane and Sevoflurane. *Anesth Analg* 2003;96:1320-24.
24. Prielipp, Richard C. MD, FCCM; Wall, Michael H. MD; Tobin, Joseph R. MD, FCCM; Groban, Leanne MD; Cannon, Mark A. MD; Fahey, Frederic H. DSc; Gage, H. Donald PhD; Stump, David A. PhD; James, Robert L. MS; Bennett, Judy RN; Butterworth, John MD. Dexmedetomidine-Induced Sedation in Volunteers Decreases Regional and Global Cerebral Blood Flow. *Anesth Analg* 2002;95:1052-59.

TESIS CON
 PAGINA DE ORIGEN

10. FIGURAS Y ANEXOS

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Placebo	Dexmedetomidina
Edad (años)	45 ± 15	43 ± 9
Sexo (H/M)	6 / 9	7 / 8
Peso (kg)	64 ± 14	69 ± 14
ASA (I/II)	10 / 5	10 / 5
Duración de la anestesia (min)	101 ± 50	94 ± 56
Consumo de fentanil (ng/kg/min)	56 ± 21	57 ± 16

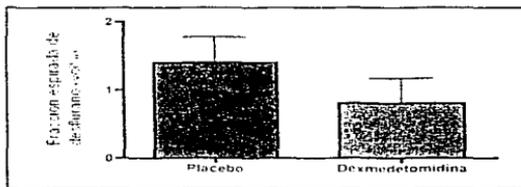


Figura 1. Concentración de desflurano al despertar

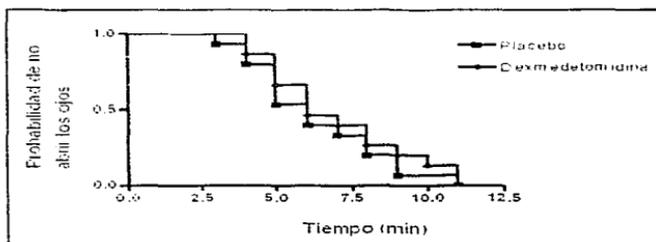


Figura 2. Probabilidad de pacientes que no responden después de discontinuar desflurano

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

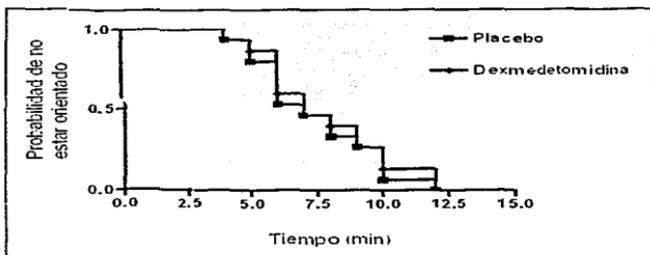


Figura 3. Concentración espirada de desflurano para mantener anestesia

Tabla 2. Tiempos de recuperación, concentración de desflurano e índice bispectral en el momento de despertar

	Placebo	Dexmedetomidina
Tiempo de apertura ocular (minutos)	6.3 ± 2.2	7.0 ± 2.3
Tiempo de orientación (minutos)	7.4 ± 2.2	7.6 ± 2.5
Concentración de desflurano (vol%)		
Al suspender	5.1 ± 0.5	3.1 ± 0.3
Al despertar	1.4 ± 0.37	0.81 ± 0.36
Índice bispectral		
Al suspender	43 ± 5	41 ± 5
Al despertar	77 ± 9	75 ± 11

Tabla 3. Datos hemodinámicos

	Placebo	Dexmedetomidina
Presión arterial máxima (mmHg)	141 ± 33	134 ± 17
Presión sistólica mínima (mmHg)	94 ± 15	96 ± 14
Presión diastólica máxima (mmHg)	84 ± 12	79 ± 14
Presión diastólica mínima (mmHg)	54 ± 9	52 ± 8
Frecuencia cardíaca máxima (lat/min)	91 ± 18	72 ± 13 ^a
Frecuencia cardíaca mínima (lat/min)	54 ± 8	50 ± 9

^ap < 0.05 vs placebo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN