

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DEXMEDETOMIDINA  
EN PACIENTES SOMETIDOS A COLANGIOPANCREATOGRAFÍA  
RETROGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) BAJO SEDACIÓN  
CON PROPOFOL"**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA:**

**DRA. ELIZABETH ALVARADO CARBAJAL**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

**ANESTESIOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA**



**MÉXICO, D.F.**

**JUNIO 2004**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A *DIOS* por mi creación y dame la oportunidad de vivir.

A mis *PADRES* y *HERMANOS*: Abel, Liliana, Bety, Marce y Cinthya por su amor, apoyo incondicional, paciencia y las lecciones que me sostienen cada día. Los amo !!

A *IDARA* y *HAZIEL*, por la inmensa felicidad que han traído a casa.

A mis *QUERIDOS AMIGOS*, Dr Lugo, Dr Esquivel, Dr Rayón, Dr Hilario, que me enseñaron lo que no sabía, me despertaron lo que ya sabía y me inquietaron a continuar.

A mis *MAESTROS*, que han colaborado con sus enseñanzas en mi formación. MIL GRACIAS!!

A mis *COMPAÑEROS Y AMIGOS*, por los buenos y malos momentos que me recuerdan que estoy viva, especialmente Magda y Susi.

**HOSPITAL GENERAL " DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ "**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**

**" EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) BAJO SEDACIÓN CON PROPOFOL "**

**DRA. ELIZABETH ALVARADO CARBAJAL  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

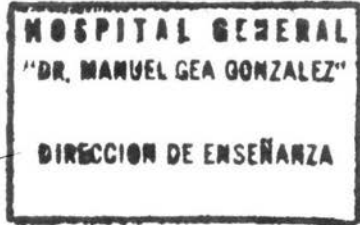
**DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. ANTONIO HERNÁNDEZ RAYÓN  
INVESTIGADOR ASOCIADO**

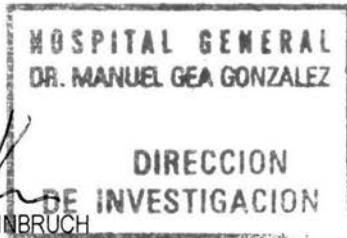
**JUNIO 2004**

**AUTORIZACIONES**

DR. FRANCISCO JAVIER RODRÍGUEZ SUÁREZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ANA FLISSER STEINBRUCH  
DIRECTORA DE INVESTIGACION



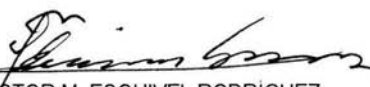
DRA. RITA VALENZUELA ROMERO  
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA PRE Y POSTGRADO



Hospital General  
"Dr. Manuel Gea González"  
División de Enseñanza  
de Pregrado y Posgrado

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA  
JEFE DEL SERVICIO ANESTESIOLOGIA  
ASESOR DE TESIS

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



DR. VICTOR M. ESQUIVEL RODRIGUEZ  
PROF. ADJUNTO SERVICIO ANESTESIOLOGIA



DR. ANTONIO HERNANDEZ RAYÓN  
INVESTIGADOR ASOCIADO

## INDICE

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACION	4
HIPOTESIS	4
OBJETIVO	4
DISEÑO	4
MATERIAL Y METODOS	5
VALIDACION DE RESULTADOS	10
CONSIDERACIONES ETICAS	10
RESULTADOS Y DISCUSIONES	10
CONCLUSIONES	12
ANEXOS	13
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	15

## ANTECEDENTES

El uso de sedación en procedimientos endoscópicos es comúnmente proporcionado por el endoscopista mediante bolos de benzodiazepinas como midazolam, la seguridad de estas técnicas ha sido cuestionada, reportándose una morbilidad de 1/200 y una mortalidad de 1/2000, predominando en estas las complicaciones cardiorrespiratorias. Por arriba del 50% de los reportes de morbi-mortalidad son debidas a hipoxemia (1).

Diferentes agentes sedantes en diferentes dosis por bolos han sido utilizados, sin embargo la inyección por bolos lleva a fluctuaciones en las concentraciones y en el efecto de la droga (2). El correcto nivel de sedación es crucial para realizar el procedimiento con mínimos o nulos efectos deletéreos.

Durante la realización de la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE), el nivel de estimulación, la incomodidad, la sensibilidad a los sedantes y las diferentes preferencias sobre el nivel de sedación pueden variar.

Bajas dosis de propofol con propiedades ansiolíticas y amnésicas han sido usadas como sedante con gran aceptación y un alto grado de satisfacción, debido a sus propiedades farmacocinéticas, resultando una rápida recuperación (3), aunque el efecto de depresión respiratoria (dosis dependiente) puede ocurrir.

La farmacocinética del propofol se caracteriza por una alta tasa de extracción hepática y con una rápida distribución en los tejidos periféricos, la concentración plasmática disminuye rápidamente después de suspender la infusión con una emersión rápida y un rápido retorno de orientación así como la disminución de náusea y vómito (4)

Recientemente Wakeling, et al, reportó que la concentración en el sitio efector con propofol resulta en una más rápida pérdida de la conciencia sin un incremento en el riesgo de hipotensión. (5)

Las infusiones que controlan el sitio efector (TCI de sus siglas Target-controlled infusion) en la práctica de la anestesia se basa en modelos farmacocinéticos que mantienen una concentración objetivo seleccionada (1). Este sistema mantiene una concentración sanguínea en un nivel fijo que permite al operador controlar la velocidad y la profundidad deseada (4). Los datos como edad, peso y concentración se introducen en la bomba, y automáticamente se inicia con una concentración objetivo predicha, el microprocesador de la bomba determinará la tasa de infusión requerida para alcanzar la concentración deseada en base a los parámetros farmacocinéticos de la droga elegida (3).

Este sistema de TCI ha sido utilizado clínicamente y experimentalmente desde 1981(4).

Bruñil y cols, desarrollaron y evaluaron un cálculo que permite determinar la tasa de infusión para una concentración plasmática objetivo en particular del propofol, basados en tres modelos compartamentales y parámetros farmacocinéticos descritos por Marsh et al. Estos parámetros asumen que el volumen de distribución central es proporcional al peso del paciente, asumiendo que la farmacocinética del propofol es lineal.



Los agonistas alfa 2 originalmente fueron introducidos en la práctica clínica por su acción antihipertensiva. La clonidina es el agente prototipo. Estos agentes tienen una acción central simpaticolítica originando una estabilidad hemodinámica y cardiovascular (10)

La dexmedetomidina es un agonista adrenoceptor alfa-2 altamente selectivo con una relación alfa 2 a alfa 1 de 1600 a 1, la cual es aproximadamente 7 veces mayor que la clonidina. La clasificación alfa 1 o alfa 2 se basa sobre la afinidad por unirse a los antagonistas yohimbina y prazosin. Actividad alfa-1 y alfa-2 se observa después de la infusión lenta intravenosa a altas dosis o con la administración rápida intravenosa. Los adrenoceptores alfa 2 se dividen en tres subtipos: alfa 2-A, alfa 2-B, alfa 2-C.

Los alfa 2, son localizados en varios sitios a través del cuerpo, incluyendo nervios, sistema cardiovascular y respiratorio, dentro del sistema nervioso central son encontrados en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas y neuronas noradrenérgicas del locus cerúleos. El Locus cerúleos es un núcleo noradrenérgico predominante en el cerebro, importante modulador de la vigilia, la inhibición de este núcleo provoca sus efectos sedantes e hipnóticos; a nivel de la médula espinal, el núcleo motor del vago tiene una alta densidad de receptores alfa 2, la unión a estos receptores puede provocar bradicardia e hipotensión. A nivel cardiovascular, la acción de los alfa 2 agonistas puede ser clasificada en central y periférica, a nivel periférico han sido identificado presinápticamente en las terminaciones nerviosas y postsinápticamente sobre el músculo liso arterial y venoso los cuales regulan la vasoconstricción.

Combinando las propiedades sedantes, ansiolíticas, analgésicas, simpaticolíticas, es un agente ideal para sedación; la hipnosis y ansiólisis son atribuidas a sus efectos sobre el locus cerúleos, mediado por el subtipo alfa 2-A. Las propiedades analgésicas son atribuidas a su estimulación en cerebro, médula espinal y tejidos periféricos.

Los efectos analgésicos perioperatorios han sido demostrados mediante una disminución de los requerimientos de opiodes intra y postoperatorio. Preoperatoriamente la dexmedetomidina disminuye los requerimientos de opiodes en comparación con midazolam y postoperatoriamente disminuye los requerimientos de analgésicos en comparación con placebo. En estudios experimentales la dexmedetomidina exhibe propiedades neuroprotectoras (11).

En voluntarios sanos, la disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial, concentración de catecolaminas es dosis dependiente, efectos similares son observados intra y postoperatoriamente (11, 21). Preoperatoriamente la dexmedetomidina reduce el consumo perioperatorio de oxígeno además que atenúa la respuesta simpática perioperatoria al estrés, incluyendo una disminución de la incidencia de taquicardia e hipertensión, disminuyendo así la morbilidad por problemas isquémicos (11, 18, 21).

La farmacocinética que sigue a la administración intravenosa, exhibe los siguientes parámetros: una fase rápida de distribución ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 6 minutos, una vida media de eliminación de aproximadamente 2 horas, un volumen de distribución en estado estacionario de ( $V_{ss}$ ) de aproximadamente 118 L y el aclaramiento es estimado en 39 l/hr, estos valores son estimados en una persona de 72 Kg. La dexmedetomidina exhibe una cinética lineal en el rango de 0,2-0,7  $\mu$ /Kg./h cuando es administrado en infusión intravenosa hasta 24 hrs.

La unión a proteínas es de 94%. Su metabolismo experimenta la biotransformación casi completa con pequeños cambios en su excreción de orina y las heces. La biotransformación implica la glucuronidación mediada por citocromo P450. Los metabolitos principales son: N-glucuronidación directa a los metabolitos inactivos; hidroxilación alifática (mediada sobre todo por CYP4A6). La vida media de eliminación terminal ( $T_{1/2}$ ) es aproximadamente 2 horas (11)

No hay diferencia en farmacocinética con respecto al género. En pacientes genátricos el perfil farmacocinético no fue alterado por edad y no hubo diferencia en la farmacocinética del de los jóvenes (18-40 años), edad media (41-65 años), y mayores (65 años).

La seguridad y la eficacia de la dexmedetomidina se han evaluado en dos ensayos clínicos multicéntricos, seleccionados al azar, doble ciego, controlado por placebo en 754 pacientes tratados en una unidad de cuidados intensivos postquirúrgica. Todos los pacientes fueron intubados bajo ventilación mecánica. Se evaluaron las propiedades sedantes de dexmedetomidina comparando la cantidad de la medicación del rescate (midazolam en primer ensayo y propofol en el segundo) requerida para alcanzar un nivel especificado de la sedación (usando escala de Ramsay) entre dexmedetomidina y placebo desde el inicio del tratamiento hasta la extubación en 24 horas.

En el primer estudio, 175 pacientes recibieron placebo y 178 dexmedetomidina en una dosis de 0,4 g/Kg/h (con ajustes permitidos entre 0,2 y 0,7 g/Kg/h) después de una carga de 1 µ/Kg IV en 10 minutos. La tasa de infusión fue ajustada para mantener un Ramsay de 3. Además, sulfato de morfina fue administrado para el control del dolor según se necesitara. El grupo placebo recibió considerablemente más midazolam que los pacientes con dexmedetomidina.

En un segundo estudio, 198 pacientes aleatorizados recibieron placebo y 203 dexmedetomidina vía intravenosa a una dosis de 0.4µ/Kg/h (con ajustes de 0.2-0.7µ/Kg/h) previa infusión de 1µ/Kg durante 10 min., manteniendo un Ramsay de 3, se utilizó de propofol como medicación de rescate, los pacientes del grupo placebo recibieron más propofol que los pacientes tratados con dexmedetomidina. (3)

En un estudio clínico de fase I-III se incluyeron 174 voluntarios sanos y > 3000 pacientes, observando que la dexmedetomidina disminuye los requerimientos de anestésicos intravenosos, volátiles y opioides e incrementa la estabilidad hemodinámica perioperatoria con ausencia de depresión respiratoria(12).

La dexmedetomidina se indica para sedación en pacientes intubados bajo ventilación mecánica, así como en anestesiología como adyuvante en anestesia general, premedicación o sedación así como para disminuir el consumo de anestésicos y analgésicos (11,12)

Clínicamente produce bradicardia y paro sinusal en voluntarios sanos con alto tono vagal en diversas vías de administración, incluyendo la administración rápida intravenoso o en bolo.

El tratamiento de la hipotensión y bradicardia puede ser disminuir o parar la infusión de dexmedetomidina, aumentar la administración de líquidos intravenosos, uso de agentes vasopresores o la administración de anticolinérgicos. En ensayos clínicos, la atropina es eficaz en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia. Sin embargo, en algunos pacientes con la disfunción cardiovascular significativa las medidas avanzadas de resucitación pueden ser requeridas.

Se debe tener precaución en pacientes con bloqueo AV completo y/o la disfunción ventricular severa; la hipotensión y/o la bradicardia pueden ser mas pronunciadas en pacientes hipovolémicos, diabéticos, hipertensos, ancianos, pacientes que toman vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos. La hipertensión transitoria se ha observado durante la dosis de carga en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos. El tratamiento no es necesario.

Las reacciones adversas se derivan de los ensayos controlados con placebo en 387 pacientes sedados en la unidad de cuidados intensivos mediante la infusión continua de dexmedetomidina e incluyen hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia, taquicardia, y anemia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿La administración de dexmedetomidina como adyuvante disminuye los requerimientos de propofol, evita sus efectos adversos y provee más rápida recuperación en pacientes sometidos a CPRE ?

## JUSTIFICACIÓN

- Se basó en que los pacientes bajo sedación sometidos a técnicas endoscópicas se colocan en posición lateral o en decúbito prono para facilitar la exploración y realizar el procedimiento quirúrgico, estas posturas dificultan la ventilación o las maniobras de reanimación si fueran necesarias, durante la CPRE el endoscopio se introduce por la boca, lo que exige compartir la vía aérea con el endoscopista; la utilización de la dexmedetomidina en combinación con propofol reduciría los requerimientos de este último con menos efectos colaterales, que en este tipo de pacientes sería la obstrucción de la vía aérea y depresión respiratoria que llevaría a hipoxia y complicaciones fatales.

## HIPÓTESIS

- La sedación con propofol para procedimientos endoscópicos altos se asocia con obstrucción de la vía aérea y depresión respiratoria (dosis dependiente), la asociación de dexmedetomidina disminuirá el consumo de propofol, así como la incidencia de obstrucción de la vía aérea y depresión respiratoria además de mejoría en la estabilidad hemodinámica.

## OBJETIVO GENERAL

- Se determinó la eficacia y la seguridad del uso de dexmedetomidina en pacientes sometidos a CPRE bajo sedación con propofol.

## OBJETIVO ESPECIFICO

- Se determinó los efectos hemodinámicas y las condiciones para la elaboración del procedimiento anestésico, los tiempos de recuperación y orientación así como el consumo total de anestésicos.

## DISEÑO

- Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

## MATERIAL Y METODOS

### UNIVERSO DE ESTUDIO.

- Consistió en pacientes ASA I-III sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el servicio de Endoscopias del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la SSA.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudió un total de 31 pacientes divididos en 2 grupos. Para la estimación del tamaño de la muestra se tomó en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Una probabilidad de cometer un error tipo I de 5%.
2. Una probabilidad de error tipo II de 20%.
3. Una diferencia de consumo de propofol de un 35%, la cual consideramos que clínicamente es importante.
4. A partir de estudios previos en esta población de pacientes sabemos que la reducción del consumo de propofol tiene una desviación estándar de un 15 a 30%

### METODO DE ALEATORIZACION

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, este proceso se realizó a la llegada del paciente.

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

El investigador que no participó en el manejo anestésico de los pacientes, utilizó una tabla de números aleatorios para el proceso de asignamiento a los 2 grupos.

Los pacientes asignados al grupo placebo recibieron solución fisiológica sin compuesto farmacológico vía intravenosa.

Los pacientes del grupo de dexmedetomidina recibieron el compuesto activo más solución fisiológica vía intravenosa.

Tanto el investigador 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 INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos, estado físico ASA I y III, entre 18 y 55 años, sometidos a CPRE.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con obesidad mórbida.
- Pacientes con vía aérea difícil no prevista.
- Pacientes con Bloqueo AV completo.
- Pacientes con valvulopatías.
- Pacientes hemodinámicamente inestables.
- Pacientes que requieran intubación.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes adictos a drogas.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con vía aérea difícil.
- Pacientes que requieran intubación.
- Pacientes que presenten complicaciones quirúrgicas durante el procedimiento.
- Pacientes con alergia a alguno de los medicamentos usados en el estudio.

## VARIABLES

### INDEPENDIENTE

- Edad
- Sexo
- Peso
- ASA

### DEPENDIENTES

- Consumo de propofol
- Tiempo de apertura ocular (T.A.O)
- Tiempo de orientación (T.O)
- Estabilidad hemodinámica (TA, FC, FR, SPO2, CO2, ECG)
- Grado de sedación
- Intensidad del dolor

## CRITERIOS DE EFICACIA

- Consumo total de propofol
- Tiempo de apertura ocular
- Tiempo de orientación
- Estabilidad hemodinámica

## DATOS DE SEGURIDAD

- Análisis de eventos adversos

## DEFINICIÓN OPERATIVA

- *Tiempo de apertura ocular*: se define como el tiempo transcurrido desde el final de la anestesia hasta que el paciente abra los ojos al ordenárselo.
- *Tiempo de orientación*: se define como el tiempo que transcurre desde el momento que se suspende la infusión hasta que el paciente es capaz de responder o realizar ordenes sencillas como por ejemplo: edad, nombre, lugar, fecha, etc
- *Escotes de dolor* con el paciente en reposo evaluados por medio de una escala verbal (*EVERA*) con los siguientes niveles: 0= dolor ausente, 1= dolor leve, 2= dolor moderado, 3= dolor intenso, y 4= dolor muy intenso.
- Escala de *sedación de Ramsay*.
  1. Despierto, ansioso
  2. Despierto, no ansioso
  3. Responde a ordenes verbales.
  4. Dormido, responde al estímulo auditivo leve.
  5. Dormido, responde al estímulo táctil intenso.
  6. No responde
- Escala de *obstrucción de la vía aérea*.
  1. Respiración normal.
  2. Respiración profunda
  3. Ronca
  4. Obstrucción severa

- Escala de *evaluación del procedimiento endoscópico*.

Facilidad para introducir el endoscopio	Fácil	1
	Leve difícil	2
	Difícil	3
	Extremad difícil	4
Cooperación del paciente durante el procedimiento	Muy buena	1
	Buena	2
	Regular	3
	Minima	4
Arqueo/Vómito	Nulo	1
	Mínimo	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Tos	Nula	1
	Minima	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Eructo	Nulo	1
	Minimo	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Reacción de defensa	Nula	1
	Minima	2
	Moderada	3
	Marcada	4

- Escala de *cooperación del paciente*.

1. No coopera, abandono del procedimiento
2. Mínima cooperación, se mueve requiere resistencia.
3. Mínima cooperación, movimientos intermitentes, requiere resistencia intermitente.
4. Buena cooperación con movimientos ocasionales no requiere resistencia.
5. Cooperación completa

- *Consumo total de anestésicos* se determinó cuantificando la cantidad total de los medicamentos empleados.
- La tensión arterial se determinó a intervalos de 5 minutos por medio de un sistema automatizado no invasivo.
- La frecuencia cardiaca se realizó mediante un registro continuo por medio de la sensibilidad de los electrodos de un cardioscopio.

- La frecuencia respiratoria se midió por impedancia y se registro de acuerdo por el número de ventilaciones por minuto.
- La saturación periférica de O<sub>2</sub> se midió con un sistema automatizado de pulsooximetría.

## PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

A la llegada del paciente se le invitó a participar de manera voluntaria en este estudio explicándole ampliamente los objetivos, beneficios, propósito y posibles complicaciones así como su autorización la cual consta en la hoja de consentimiento informado (anexo 1). Utilizando una tabla de números aleatorio los pacientes fueron asignados a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento: el grupo placebo recibió solución fisiológica sin compuesto activo via intravenosa 15 min. antes del procedimiento y el grupo de dexmedetomidina recibió el compuesto activo (dexmedetomidina) a 0.300 $\mu$ /kg dosis única en solución fisiológica por via intravenosa 15 min. antes del procedimiento.

Al ingresar los pacientes a quirófano fueron monitorizados y registrados en la hoja de recolección de datos (anexo 2) los signos vitales basales con electrocardiografía en derivación DII, presión arterial no invasiva, pulsooximetría, frecuencia respiratoria, posteriormente se programó cada 5 min.

Se canalizó una vena periférica del brazo izquierdo y se administró la solución fisiológica de 100ml con o sin compuesto activo durante 15 min, posteriormente se infundió solución de Hartmann para mantener vena permeable, además como premedicación se administró Ranitidina 50mgs, Metoclopramida 10mgs y Midazolam 20 $\mu$ /Kg via intravenosa Se colocó en decúbito ventral. Se oxigenó mediante puntas nasales a 2 y 3 L/l/min. Posteriormente se administró Fentanyl 0.5 $\mu$ /Kg, Ketamina 0.125 $\mu$ /Kg via intravenosa. El mantenimiento de la hipnosis se realizó administrando propofol al 10% en forma continua mediante el sistema TCI del Diprifusor, con una concentración objetivo inicial a 2 $\mu$ /ml con ajustes según necesidades, manteniendo un ramsay entre 3-4 o evitando el movimiento .

Los signos vitales fueron monitorizados a intervalos de cada 5 minutos y se registró cualquier evento transoperatorio (apnea, hipoventilación, obstrucción, desaturación, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, movimiento) así como los requerimientos de dosis suplementarias de medicamentos.

La infusión de propofol se suspendió al término del procedimiento. Se aspiraron secreciones y se evaluó y registró el tiempo de apertura ocular, tiempo de orientación, grado de sedación, consumo de propofol, tiempo quirúrgico, tiempo anestésico y signos vitales a su egreso de la sala quirúrgica.

En recuperación se asistió con oxígeno por puntas nasales y se monitorizó signos vitales cada 10 minutos, grado de sedación, intensidad del dolor, así como la presencia de algún efecto adverso. Se egresó a su casa asegurando que no existiera ninguna complicación.

ESTA FOLIOLETA PERTENECE  
DE LA BIBLIOTECA



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se describieron como la media y su desviación estándar.

Las variables categóricas se expresaron en forma de porcentajes. Las comparaciones entre los grupos para las variables continuas se realizó utilizando análisis de varianza de una vía, mientras que el análisis post hoc se realizó por medio de pruebas de *t* con corrección de Bonferroni. Análisis de varianza para mediciones repetidas se utilizó para evaluar el efecto del tiempo sobre las variables de interés (Ej., consumo de propofol). Las variables continuas que no se ajustaron a una distribución normal fueron analizadas por medio de la prueba paramétrica de Kruskal-Wallis y el análisis post hoc se realizó aplicando la prueba de Neuman-Keulus-Student. Las variables categóricas fueron analizadas por medio de la prueba de Chi cuadrada o de la probabilidad exacta de Fisher. Un valor de probabilidad bimarginal menor de 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se ajustó a las normas éticas instituciones y de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, de acuerdo con las disposiciones del artículo no. 17 sección III en la que se fundamenta la investigación con riesgo mayor al mínimo.

Así también el presente estudio fue apegado a los lineamientos establecidos en la convención de Helsinki, con modificaciones en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

Este estudio se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizó hasta que fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital.

Por último se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes a estudiar.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

Este estudio se diseñó con el propósito de determinar si la premedicación con dexmedetomidina reduce los requerimientos de propofol para sedación en pacientes sometidos a CPRE. Los resultados sugieren disminución significativa en el consumo de propofol en los pacientes que recibieron dexmedetomidina en comparación con aquellos que recibieron placebo (Tabla 1 y Fig. 1), además el uso de dexmedetomidina no aumento la incidencia de hipotensión, hipertensión, bradicardia, apnea y desaturación. Los tiempos de recuperación tampoco se ven alterados significativamente en comparación con placebo (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

	Dexmedetomidina	Placebo
Edad (años)	48 ± 15	41.2 ± 16
Peso (Kg)	67 ± 9	59 ± 8
Sexo (M/F)	6/10	3/12
No. Pacientes	16	15
Consumo de propofol (µ/Kg(min))	110 ± 30	137 ± 27
Tiempo de despertar (min)	5 ± 2	4 ± 1
Tiempo de orientación (min)	8 ± 5	7 ± 2
Duración de la anestesia (min)	28 ± 14	26 ± 17

Estudios recientes han demostrado el efecto ahorrador de anestésicos de los agonistas alfa 2, Triltsch E. et al, señala en un estudio de 174 pacientes, una disminución de los requerimientos anestésicos intravenosos así como la disminución de opiodes, incremento en la estabilidad hemodinámica, efecto asiolítico y ausencia de depresión respiratoria. (19)

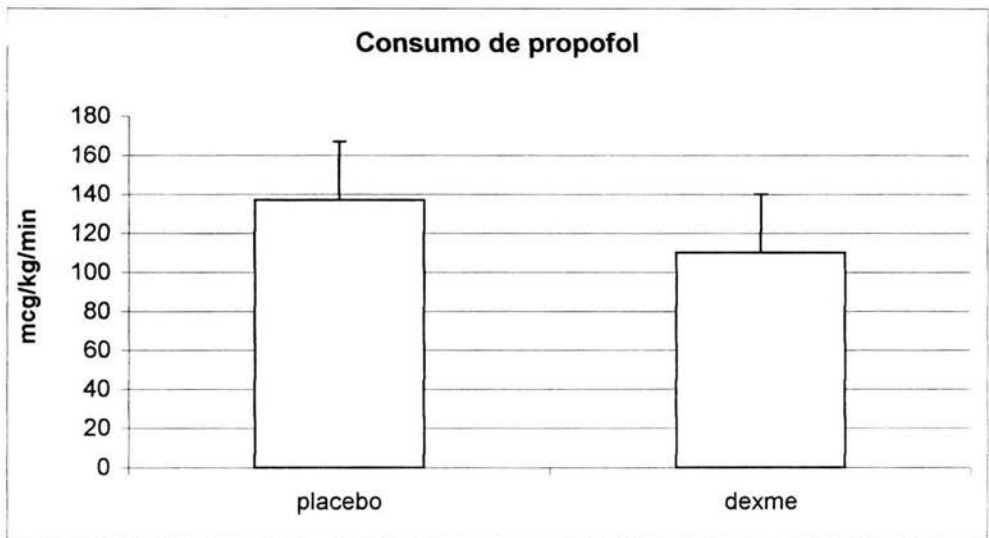
Importantes estudios han demostrado que la dexmedetomidina atenúa la respuesta simpática perioperatoria al estrés (21); la respuesta al estrés es importante sobre la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares, atenuar esta respuesta es un papel clave para la reducción de las complicaciones, en un metaanálisis realizado de 1966 a 2002 se concluye que el uso de alfa 2 agonistas reduce la mortalidad perioperatoria así como la presencia de isquemia miocárdica después de cirugía cardíaca y no cardíaca (11,21), condición favorable para el uso en pacientes de alto riesgo que acuden continuamente a realizarse este tipo de procedimientos endoscópicos

Sin embargo, hasta el momento no existen referencias sobre el efecto de dexmedetomidina en procedimientos endoscópicos.

Tabla 2 Comportamiento Hemodinámico y Respiratorio

	Dexmedetomidina	Placebo	P
Hipotensión	0 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0.093
Hipertensión	0 (0 - 4)	1 (0 - 3)	0.202
Bradicardia	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.740
Taquicardia	1 (0 - 5)	2 (0 - 5)	0.086
Desaturación	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.770
Apnea	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1
Hiperventilación	2 (0 - 10)	4 (1 - 11)	0.163
Hipoventilación	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.770
Movimientos	1 (0 - 5)	2 (0 - 6)	0.247
Ramsay	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.599

Valores expresados como la Mediana (rango).



\*  $p < 0.05$ . Fig. 1 muestra el consumo de propofol, en donde se observe una disminución significativa, aún cuando los niveles de sedación (ramsay) no fueron estadísticamente significativas en ambos grupos.

## CONCLUSIONES

- La premedicación con dexmedetomidina disminuye de manera significativa los requerimientos de propofol y en segundo lugar no aumenta los efectos adversos en procedimientos endoscópicos.

## "CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

"EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE DEXMETETOMIDINA EN COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE) BAJO SEDACION CON PROPOFOL"

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO:** Los pacientes sometidos a estudios de endoscopias son colocados con frecuencia de lado o boca abajo (decúbito prono) para facilitar la exploración, posturas que dificultan la respiración y las maniobras de reanimación si fueran necesarias; durante su estudio, el aparato (endoscopio) se introduce por la boca, lo que exige compartir la vía aérea con el doctor que le hará su estudio.

Este estudio tiene como propósito determinar si la administración de un sedante dexmedetomidina es un tratamiento efectivo y seguro para evitar dejar de respirar (depresión respiratoria) al combinarlo con otro medicamento llamado propofol en estudios de endoscopias

**PROCEDIMIENTOS:** Si yo estoy de acuerdo en participar, las siguientes cosas sucederán:

1. Yo responderé algunas preguntas acerca de mi historia médica.
2. Se me realizará un examen físico y se me tomarán mis signos vitales para detectar cualquier anomalía.
3. Antes del procedimiento se me canalizará una vena para administrar soluciones y medicamentos.
4. Se me registrará en forma continua la actividad de mi corazón a través del electrocardiograma, mi frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno por medio de la oximetría de pulso. Todos estos procedimientos no son invasivos (no producen molestias) y se utilizan para brindar una mayor seguridad durante el procedimiento.
5. Se me dormirá (sedación) donde se me administrará un medicamento llamado dexmedetomidina que tiene un efecto sedante o bien un medicamento llamado placebo que no tiene ningún efecto. Ni yo, ni el médico anestesiólogo, sabrán que droga se está administrando, aunque en el remoto caso de que surgiera algún problema la identidad de la droga puede ser revelado.
6. Después de habersele realizado el estudio, un médico anestesiólogo estará al pendiente de mi estado y me proporcionará los medios necesarios para mantenerme lo más confortable posible.

**BENEFICIOS:** No obtendré beneficio económico, sin embargo, si acepto o no, se me proporcionará la misma calidad de atención como si hubiera participado.

**RIESGOS:** La probabilidad de que se presente alguna complicación importante está presente pero es muy pequeña. Estos medicamentos han sido utilizados durante muchos años en forma rutinaria en pacientes sometidos a cirugía o bajo sedación y la probabilidad de complicaciones cuando son administrados por un anestesiólogo con experiencia es mínima. Sin embargo, como cualquier otro procedimiento anestésico siempre existe un riesgo, en este caso en particular el de dejar de respirar de forma transitoria (depresión respiratoria). Sin embargo, será vigilado constantemente y cualquier problema será manejado de manera oportuna.

**CONFIDENCIALIDAD:** La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores. Excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación y publicación.

**PREGUNTAS:** El investigador \_\_\_\_\_, ha discutido la información conmigo y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

**DERECHO A RETIRARSE O REHUSAR:** Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se brinde.

**CONSENTIMIENTO:** Estoy de acuerdo en participar en el estudio. Se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

FIRMA DE RECIBO DE COPIA(PACIENTE)\_\_\_\_\_

FECHA\_\_\_\_\_

FIRMA DEL INVESTIGADOR\_\_\_\_\_

FIRMA DE TESTIGO\_\_\_\_\_

DIRECCIÓN\_\_\_\_\_ PARENTESCO\_\_\_\_\_

FIRMA DE TESTIGO\_\_\_\_\_

DIRECCIÓN\_\_\_\_\_ PARENTESCO\_\_\_\_\_

Para dudas y comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al 56 66 60 21.

Ccp: el paciente

HOJA DE REGISTRO

**" EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES SOMETIDOS A COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE) BAJO SEDACION CON PROPOFOL "**

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

ASA \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ PROCED REALIZADO \_\_\_\_\_

PREMEDICACIÓN \_\_\_\_\_

TIEMPO INICIO: ANESTE \_\_\_\_\_ QX \_\_\_\_\_ TERMINO: ANES \_\_\_\_\_ QX \_\_\_\_\_

CONCENTRACIÓN INICIAL DE PROPOFOL \_\_\_\_\_

TIEMPO	TA	FC	FR	SO <sup>2</sup>	SEDACION	O.V.A*	MOVIM	APNEA	CONCENTRAC PLASMATICA
BASAL									
05									
10									
15									
20									
25									
30									
35									
40									
45									
50									
55									
60									
1.05									
1.10									
1.15									

TIEMPO DE APERTURA OCULAR \_\_\_\_\_ TIEMPO DE ORIENTACIÓN \_\_\_\_\_

SEDACION \_\_\_\_\_ CONSUMO DE PROPOFOL \_\_\_\_\_

OTROS MEDICAMENTOS: \_\_\_\_\_

EVA \_\_\_\_\_ ( 0= dolor ausente, 1= dolor leve, 2= dolor moderado, 3= dolor intenso, y 4= dolor muy intenso).

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_

EVALUACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO

Facilidad para introducir el endoscopio	Fácil	1
	Leve difícil	2
	Difícil	3
	Extremad difícil	4
Cooperación del paciente durante el procedimiento	Muy buena	1
	Buena	2
	Regular	3
	Mínima	4
Arqueo/Vómito	Nulo	1
	Mínimo	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Tos	Nula	1
	Mínima	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Eructo	Nulo	1
	Mínimo	2
	Moderado	3
	Marcado	4
Reacción de defensa	Nula	1
	Mínima	2
	Moderada	3
	Marcada	4

ESCALA DE SEDACION

1. Despierto, ansioso.
2. Despierto, no ansioso.
3. Responde a órdenes verbales.
4. Dormido, responde al estímulo auditivo leve.
5. Dormido, responde al estímulo táctil intenso.
6. No responde

\*ESCALA DE OBSTRUCCIÓN DE LA VIA AEREA

1. Respiración normal.
2. Respiración profunda
3. Ronca
4. Obstrucción severa

EVALUACIÓN DE LA COOPERACIÓN DEL PACIENTE

1. No coopera, abandono del procedimiento
2. Mínima cooperación, se mueve requiere resistencia.
3. Mínima cooperación, movimientos intermitentes, requiere resistencia intermitente.
4. Buena cooperación con movimientos ocasionales no requiere resistencia.
5. Cooperación completa

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gillham M, et al. Patient-maintained sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 54(1):14-17.
2. Roblin G, et al. Target-controlled infusion in sleep endoscopy. *Laryngoscope* 2001;111: 175-76.
3. Schuttler J, H Ihmsen. Population pharmacokinetics of propofol. *Anesthesiology* 2000; 92:727-38.
4. Struys F, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.
5. Barr J, et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001;95:324-33.
6. Fábregas N, et al. Modeling of the sedative and airway obstruction effects of propofol in patients with parkinson disease undergoing stereotactic surgery. *Anesthesiology* 2002;97:1378-86.
7. Ju-Mei Ng. Patient-controlled sedation with propofol for colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 54(1):8-13.
8. Nieuwenhuijs D, et al. Propofol for monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 2000; 92:46-54.
9. Bruhn J, A manual slide rule for Target-controlled infusion of propofol: development and evaluation. *Anesth Analg* 2002;96:142-7.
10. Hayashi Y, Maze M: Alpha2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 71:108-118, 1993.
11. Maze M, et al. New agents for sedation in the intensive care unit. *Critical Care* Oct 2001;17(4)
12. Schenin H, Jaakola MJ, Sjoval S, et al: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 78:1065-1075, 1993
13. Aantaa R, Marjamaki A, Scheinin M: Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Ann Med* 27:439-449, 1995
14. Frances M, et al. Sedative but Not Analgesic  $\alpha_2$  Agonist Tolerance Is Blocked by NMDA Receptor and Nitric Oxide Synthase Inhibitors. *Anesthesiology* 2001;95(1).
15. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002
16. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al: Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992;75:940-946
17. Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A, et al: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1055-1060
18. Kamibayashi K. Clinical Uses of alpha<sub>2</sub>-Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000;93(5).
19. Triltsch E, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled phase II study. *Critical Care* 2002;30; 5.



20. Mantz J, Goldfarb G, Lehot J-J, et al: dexmedetomidine efficacy for ICU postoperative sedation. *Anesthesiology* 1999;91:A197
21. Hoge C, et al. Autonomic Nervous System Response during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002;97:3
22. Alpha 2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complication: A meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2003;114:9.