



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.

DEXMEDETOMIDINA COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA
ATENUAR LA RESPUESTA HEMODINAMICA AL NEUMOPERITONEO

T E S I S Q U E
P R E S E N T A

DRA. EMMA GABRIELA URIAS ROMO DE VIVAR

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

ASESOR DE TESIS: Dr. Juan Antonio Covarrubias Vela

CIUDAD DE MEXICO, D.F.

AGOSTO 2008



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.

Dr. Jose Halabe Cherem.
Jefe de la División de Educación e Investigación
Centro Médico A.B.C.

Dr. Pastor Luna Ortiz.
Profesor Titular del Curso Universitario
de Especialización en Anestesiología
Centro Médico A.B.C.

Dr. Ignacio Carlos Hurtado Reyes.
Profesor Adjunto del curso universitario y jefe del Servicio
de Especialización en Anestesiología
Centro Médico A.B.C.

Dr. Juan Antonio Covarrubias Vela
Asesor de tesis y médico adscrito al servicio
de Anestesiología

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres; por apoyarme siempre y en cada momento.

A mi hermano; por sus consejos y apoyo emocional.

A Rubén por su paciencia y dedicación.

A los doctores Juan Antonio Covarrubias Vela, Rafael Martínez Tejeda y Juan Pablo Sánchez; por su apoyo incondicional y moral durante toda mi residencia.

Al Dr. José Halabe Cherem; por ayudarme en momentos difíciles.

A mis maestros; por su interés en la educación y desempeño de todos sus alumnos.

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	1
Marco Teórico	2
Técnicas laparoscópicas	2
Cambios fisiológicos	2
Posición del paciente	3
Cambios hemodinámicos	3
Principales aspectos farmacológicos de la Dexmedetomidina	4
Farmacocinética	5
Mecanismo de acción	7
Acción antinociceptiva	8
Acciones hipnótico sedantes	9
Acción anestésica	9
Acciones cardiovasculares	10
Acciones ventilatorias	10
Acciones renales	11
Acciones endocrinas	11
Acciones intestinales	11
Acciones oculares	11
Farmacodinámica	11
Analgésica	12
Sedantes e hipnóticas	13
Acción sobre los requerimientos anestésicos	14
Cardiovasculares	14
Respiratorias	17
Endocrinometabólica	17
Otras acciones	18
Planteamiento del problema	19
Justificación	19
Características del estudio	20
Tipo de estudio	20
Hipótesis	20
Hipótesis alterna	20

Hipótesis nula	20
Materiales y métodos	20
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	38

1. DATOS DEL ALUMNO.

Apellido paterno: Urias
Apellido materno: Romo de Vivar
Nombre: Emma Gabriela
Teléfono: 014499-158555
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad: Medicina
Carrera: Anestesiología

2. DATOS DE ASESOR

Apellido paterno: Covarrubias
Apellido materno: Vela
Nombres: Juan Antonio

3. DATOS DE LA TESIS

Título: Dexmedetomidina como
Medicación Preanestésica para
Atenuar la Respuesta
Hemodinámica al
Neumoperitoneo.

Subtítulo: Ensayo clínico Controlado.
No. De páginas: 50
Año: 2008

RESUMEN

Debido al aumento de las técnicas laparoscópicas para realizar procedimientos de cirugía general y ginecología es necesario contar con una técnica anestésica multimodal que permita atenuar los cambios hemodinámicos provocados por el neumoperitoneo y así mejorar la funcionalidad y recuperación de los pacientes.

Se estudiaron dos grupos de 20 pacientes entre 18 y 60 años de edad; al primer grupo se le administró Dexmedetomidina en la medicación preanestésica y al grupo control no se le administró. Se midieron variables como presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y dióxido de carbono al final de la espiración haciendo una comparación entre ambos grupos.

Se obtuvieron resultados casi iguales en ambos grupos no encontrando significancia estadística. Más sin embargo en el grupo Dexmedetomidina se requirieron menores cantidades de opioide que en el grupo control y no ocurrieron cambios hemodinámicos en ningún paciente; en cambio en el grupo control 3 pacientes tuvieron picos de crisis hipertensivas.

Es necesario realizar otros estudios con muestras más grandes pero concluimos que la Dexmedetomidina reduce requerimientos anestésicos de otros agentes sin embargo no ayuda a atenuar cambios hemodinámicos producidos por el neumoperitoneo.

ANTECEDENTES

Las técnicas laparoscópicas han incrementado su popularidad por los múltiples beneficios asociados con menores incisiones en comparación con las técnicas tradicionales. Estos beneficios incluyen menos dolor postoperatorio, menor dificultad respiratoria, menor íleo postoperatorio, disminución en la estancia

hospitalaria y la deambulación temprana. Además de los beneficios económicos para el paciente.(2)

Durante las dos últimas décadas, el aumento en el uso de estos procedimientos (ginecológicos, cirugía general), ha hecho que se estudien los cambios hemodinámicos que resultan de la utilización del neumoperitoneo y la administración de nuevos medicamentos para disminuirlos.(2)

Ante el vertiginoso aumento de la cirugía laparoscópica en nuestro país es necesario tener una clara comprensión de sus implicaciones y consecuencias hemodinámicas para poder asegurar una menor morbilidad perioperatoria.

MARCO TEORICO

En el presente estudio se incluyeron cirugías laparoscópicas las cuales tuvieran una duración menor a dos horas y se observó el comportamiento del paciente con el neumoperitoneo.

TECNICAS LAPAROSCOPICAS

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

En la cirugía laparoscópica se crea un neumoperitoneo con insuflación de CO₂. El aumento de la presión intraabdominal resultante desplaza el diafragma cefálicamente, causando una disminución en la distensibilidad pulmonar y un aumento en la presión pico inspiratoria. Puede haber atelectasias, disminución de la capacidad residual funcional (CFR), alteraciones en la relación ventilación perfusión y cortocircuitos pulmonares, todo esto contribuye a una disminución en la oxigenación arterial. Estos cambios son exagerados en los pacientes obesos y en fumadores crónicos.

La alta solubilidad del CO₂ incrementa la absorción sistémica por la vasculatura del peritoneo. Esto en combinación con pequeños volúmenes corrientes por la disminución de la distensibilidad pulmonar, da como resultado un aumento en los niveles arteriales de CO₂ y una disminución en el PH.

POSICION DEL PACIENTE

La posición del paciente durante la cirugía afecta más estos cambios. Una posición de Trendelenburg se requiere normalmente para la inserción de la aguja de Veress o en su defecto del trócar. Esta posición causa un desplazamiento cefálico de las vísceras abdominales y del diafragma. La CFR, y la capacidad pulmonar total (CPT) se ven disminuidos. A pesar de que estos cambios son usualmente bien tolerados por los pacientes sanos, los pacientes obesos y los que tienen enfermedades pulmonares preexistentes tienden a tener mayor hipoxemia. La posición de Trendelenburg también tiende a desplazar la tráquea cefálicamente lo cual hace que el tubo endotraqueal pueda migrar hacia el pulmón derecho. Este cambio traqueobronquial puede aumentar durante la insuflación del abdomen. (1)

Después de la insuflación, la posición del paciente se cambia a Trendelenburg invertido para facilitar la disección quirúrgica. Los efectos respiratorios de esto son los opuestos a la posición de Trendelenburg. Aumenta la capacidad residual funcional.

CAMBIOS HEMODINAMICOS

Las presiones de insuflación moderadas usualmente hacen que la frecuencia cardíaca, la presión venosa central y el gasto cardíaco se eleven ligeramente. Esto resulta de un aumento en el llenado cardíaco porque la sangre es obligada a salir del abdomen hacia el tórax. A mayor presión de insuflación (Mayor de 25cmH₂O o 18mmHg) se colapsan las venas abdominales mayores (particularmente la vena cava inferior), lo cual disminuye el retorno venoso y disminuye la precarga y el gasto cardíaco en algunos pacientes.(6)

Si se deja que se desarrolle hipercapnia, esto estimula el sistema simpático y aumenta la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el riesgo de arritmias. Esto se contrarresta con un aumento del volumen minuto, lo cual aumentan la presión intratorácica media, disminuye el retorno venoso y aumenta las presiones pulmonares medias. Todos estos cambios son más pronunciados en pacientes con enfermedades pulmonares.(6)

PRINCIPALES ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE LA DEXMEDETOMIDINA

La Dexmedetomidina es el D-enantiómero de la Medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y algunos países europeos como un agente sedante/analgésico de uso veterinario. La Medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α_1 presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α_2/α_1 (1620 a 1), la cual es cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como Clonidina, Detomidina o Xylazina¹. Dexmedetomidina es un agonista α_2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, como hemos visto, por los receptores α_2 adrenérgicos que el fármaco prototipo de este grupo, la Clonidina. (7)

En principio no parece tener afinidad por los receptores β adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides tipo μ y δ , GABA y benzodiazepínicos. Químicamente se trata del Clorhidrato de Dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etilimidazol monoclóhidrato. Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, siendo su peso molecular de 236,7 daltons. El Clorhidrato de Dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de 157°C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200 μ g/ml en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25°C), no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un período prolongado de tiempo (aproximadamente 5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 años a 5°C, 25°C ó 35°C).(7)

FARMACOCINETICA

Se ha estudiado en animales de experimentación y en seres humanos. Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, habiéndose calculado en voluntarios sanos tras una dosis intravenosa (IV), un volumen de distribución de unos 300 litros, presentando el fármaco una amplia distribución tisular y ajustándose su cinética a un modelo tricompartmental (2). En voluntarios sanos, a los que se les administró Dexmedetomidina en forma de dosis únicas intramuscular (IM) de 0,5-1,0 y 1,5µg/Kg, Scheinin et al (4) obtuvieron tiempos para lograr la máxima concentración plasmática de 1,6 a 1,7 horas, con una vida media de eliminación de 1,6 a 2,4 horas, un aclaramiento plasmático total de 0,7 a 0,9l/Kg/hr y un volumen aparente de distribución de 2,1 a 2,6l/Kg (5). La relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas de Dexmedetomidina y las variables farmacodinámicas estudiadas (nivel de vigilancia, presiones sanguíneas y niveles plasmáticos de norepinefrina) son consistentes con un modelo farmacodinámico lineal (5). En voluntarios sanos anestesiados con Isoflurano se obtuvo un valor de aclaramiento sistémico de 0,495- 0,520l/kg/hr y un volumen de distribución en estado de equilibrio de 1,47-1,33l/Kg, siendo la vida media de distribución (α) y de eliminación (β) de unos 9 minutos y de 2,25 horas respectivamente (4). Dyck et al (7) estudiaron la farmacocinética de Dexmedetomidina en voluntarios tras administrarles 2µg/kg de Dexmedetomidina por vía intravenosa o intramuscular. Obteniendo una vida media terminal de 385 ± 144 minutos, un aclaramiento plasmático de $0,511 \pm 0,125$ l/min y un volumen de distribución en estado de equilibrio de $194 \pm 28,7$ litros (7).

Talke et al (8) estudiaron la farmacocinética de Dexmedetomidina en pacientes quirúrgicos a los que se les administró una infusión continua de Dexmedetomidina postoperatoria a la dosis necesaria para alcanzar una concentración plasmática de 600µg/ml. En los resultados se dedujo que un modelo farmacocinético bicompartmental se ajustaba mejor a las características de Dexmedetomidina, sin que la adición de un tercer

compartimiento se justificara estadísticamente (8). Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y α 1-glicoproteína ácida (8).

El metabolismo de la Dexmedetomidina es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación y tras estos pasos el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos (7).

En el humano la Dexmedetomidina es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del Citocromo P_{450} (8). Los dos enantiómeros de la Medetomidina, Dexmedetomidina y el L-enantiómero MPV-1441, se comportan como inhibidores *in vitro* del sistema microsomal P_{450} , pero sólo tienen efectos clínicamente significativos, tales como el alargamiento del tiempo de eliminación de la Aminopirina o el tiempo de sueño con Hexobarbital a dosis a las que se produciría un efecto sedante excesivo (9).

El metabolismo de la Dexmedetomidina se ve seriamente afectado por la insuficiencia hepática, los pacientes con fallo hepático grave a los que se les administró dexmedetomidina, mostraron un significativo aumento del volumen de distribución (3,2 en la hepatopatía frente a 2,2l/Kg) y de la vida media de eliminación (7,5 frente a 2,6 horas), junto con una disminución de su aclaramiento plasmático (0,32 en la insuficiencia hepática frente a 0,64l/kg/hr (10). En 6 voluntarios con insuficiencia renal la farmacocinética de la dexmedetomidina difirió poco de los parámetros hallados en voluntarios sanos, siendo la única diferencia encontrada que la vida media de eliminación se vio acortada en los voluntarios con insuficiencia renal ($113,4 \pm 11,3$ frente a $136,5 \pm 13$ minutos; $p < 0,05$), aunque la sedación se prolongó más en los voluntarios con enfermedad renal (11).

Recientemente, Venn et al (13) han investigado la farmacocinética de dexmedetomidina administrada en infusión continua en pacientes que requerían de cuidados intensivos postoperatorios. Los principales valores obtenidos fueron: la vida media de distribución duró 8,6 minutos, la vida media

terminal fue de 3,14 horas, el volumen de distribución en estado de equilibrio alcanzó 173 litros y el aclaramiento medio fue de 48,3l/h, concluyendo los autores que las variables farmacocinéticas de dexmedetomidina observadas en el postoperatorio de pacientes que requieren cuidados intensivos fueron similares a los previamente encontrados en voluntarios, con la excepción del volumen de distribución en estado de equilibrio (13).

En experimentos en pacientes embarazadas se observó a las 2 horas de la administración de una dosis de la Dexmedetomidina un 12,5% en la circulación fetal, mientras que el 48,1% se encuentra en la placenta (14).

Se ha investigado también su farmacocinética en modelos animales por vía epidural, intratecal y transdérmica. Así, en ovejas, se ha observado que tras una inyección epidural de dexmedetomidina, la absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial (15). En pacientes sometidos a una infusión continua de dexmedetomidina intravenosa pautada para alcanzar una concentración plasmática diana de 600µg/ml durante 60 minutos, se observó al término de ésta, que la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo fue un $4 \pm 1\%$ de la concentración plasmática (6).

Al administrarse la Dexmedetomidina por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5,6 horas, apreciándose un efecto sedante obvio entre 1 y 2 horas después de su administración (16).

MECANISMO DE ACCION

Dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico, y por tanto su mecanismo de acción general será mediante su unión al receptor α_2

adrenérgico. El receptor α_2 adrenérgico regula sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima Adenilato Ciclasa, reduciéndose la concentración de 3'-5' Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPc). Esta molécula es un importante regulador de muchas funciones celulares, actuando mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la enzima Protein Kinasa. Aunque la inhibición de la Adenilato Ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor α_2 , el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (17), el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas (18) y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal (19).

ACCION ANTINOCICEPTIVA

Dexmedetomidina ejerce su acción antinociceptiva predominantemente sobre el receptor α_2A adrenérgico de la médula espinal (20). La administración sistémica de α_2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva (21). Sin embargo, pese al concepto de que la analgesia proporcionada por dexmedetomidina es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el *locus ceruleus* produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas α_2 como atipamezole tanto a nivel del *locus ceruleus*, como intratecalmente (22).

ACCIONES HIPNOTICO - SEDANTES

Se ha observado en ratones que tanto Clonidina como Dexmedetomidina, a dosis sedantes, disminuyen de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista yohimbina. A nivel de receptores, dexmedetomidina ejercería su acción hipnótico-sedante a nivel del *locus ceruleus* mediante su unión a receptores $\alpha 2A$ de este grupo celular, que provocaría una disminución dosis dependiente de la liberación de Noradrenalina, siendo este efecto inhibido por el antagonista selectivo $\alpha 2$ adrenérgicos, Atipamezole (23,24). Al inhibir la liberación de Noradrenalina en el *locus ceruleus*, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex (25), habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño (26).

ACCION ANESTESICA

Una de las propiedades farmacológicas de los $\alpha 2$ agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto estaría en relación y podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los $\alpha 2$ agonistas (27), aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los $\alpha 2$ agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles (27), provocada por los $\alpha 2$ agonistas. El Oxido Nítrico también jugaría un papel mediador en las acciones anestésicas de estos fármacos, así la Dexmedetomidina produce un descenso en la concentración de Guanil Monofosfato Ciclico (CMPc) en el cerebelo del ratón a dosis que disminuyen los requerimientos de anestésicos volátiles, efecto que es suprimido si se inhibe la síntesis del Oxido Nítrico (29). No se ha encontrado que los receptores imidazolínicos estén implicados en las acciones anestésicas de la Dexmedetomidina (30).

ACCIONES CARDIOVASCULARES

Las acciones cardiovasculares de la Dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores α_2 adrenérgicos a nivel periférico y central (31). El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debería al estímulo de receptores α_2 adrenergicos postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que deja el tono vagal sin oposición (32). También podría deberse a una reducción presináptica de la liberación de Noradrenalina o a un efecto vagomimético directo (33). La hipotensión subsiguiente a la hipertensión inicial es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores α_2 adrenergicos presinápticos (32), y por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos (34). En el caso de la Clonidina se sabe que actúa descendiendo la presión arterial mediante su unión a receptores centrales de tipo α_2 adrenérgico (35) e imidazolínicos (36). Este efecto hipotensivo de la Clonidina se debe a una reprogramación del sistema de los barorreceptores para mantener una presión arterial más baja. En el caso de la Dexmedetomidina no se conoce la localización, ni el receptor responsable de la acción hipotensiva a nivel central.

ACCIONES VENTILATORIAS

En el estudio de Belleville et al (37) realizado en voluntarios sanos se sugiere que los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. Puesto que el sueño no Movimiento Ocular Rápido (REM por sus siglas en ingles) causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnic (37), los efectos sobre la respiración que fueron observados en este estudio son explicados por sus autores por el estado de sueño inducido por la Dexmedetomidina al actuar sobre el *locus ceruleus* (37).

ACCIONES RENALES

Los α_2 agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales (39).

ACCIONES ENDOCRINAS

Están relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes (40). La estimulación de receptores α_2 adrenérgicos localizados en las células beta del páncreas explican la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina (41).

ACCIONES INTESTINALES

La disminución del flujo salival se produce por efecto directo sobre los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de Acetilcolina (42). Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado (44).

ACCIONES OCULARES

Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos (45).

FARMACODINAMICA

Las principales acciones farmacológicas de la Dexmedetomidina comprenden:

ANALGESICA

Los efectos analgésicos de la Dexmedetomidina por vía intratecal han sido estudiados en animales y solo se ha reportado un estudio en el que se administró a pacientes para tratar el dolor postoperatorio (46).

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

El estudio en seres humanos se llevo a cabo en voluntarios o en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía. En voluntarios sanos la Dexmedetomidina a dosis de 0,25 a 1µg/Kg IV causo un descenso significativo en la puntuación de la escala visual análoga de dolor en pruebas en las que se utilizó un torniquete. (47).

Al ser administrada a pacientes que se iban a intervenir de histerectomía abdominal, la Dexmedetomidina fue tan efectiva como el Fentanyl para lograr un efecto analgésico (48). En pacientes sometidos a cirugía ambulatoria de la mano, la premedicación con 1µg/Kg de Dexmedetomidina previa a la cirugía causó una disminución significativa de las necesidades de analgésicos opiáceos y en el postoperatorio ningún paciente del grupo tratado con Dexmedetomidina requirió analgesia suplementaria, frente a cuatro en el grupo placebo (49).

En el postoperatorio de cirugía de bloqueo tubárico 0,4µg/Kg IV de Dexmedetomidina fueron tan efectivos como una dosis de Oxidodona en el alivio del dolor postoperatorio y superiores a Diclofenaco sódico, causando una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea (50). Por último, en pacientes postoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron dexmedetomidina o placebo para conseguir la sedación postoperatoria, el consumo de Morfina como analgésico fue un 50% menor en los pacientes sedados con Dexmedetomidina (51).

SEDANTES E HIPNOTICAS

Dexmedetomidina presenta unos efectos similares a la Clonidina cuando se emplea como premedicación, con la desventaja con respecto a la Clonidina de que no está disponible en presentación vía oral. Los estudios sobre sedación con Dexmedetomidina se han realizado en voluntarios y en pacientes. En voluntarios sanos la Dexmedetomidina indujo un estado de sedación que fue valorado mediante una Escala Análoga Visual (52). En un estudio reciente realizado en 7 voluntarios en los que se administró Dexmedetomidina en infusión continua de 50 minutos de duración tras una dosis de carga, se observó un claro efecto sedante medido mediante Escala Visual Análoga, descenso de las puntuaciones de la Observer Assessment of Alertness/Sedation de un 31-37% y descenso del índice biespectral (BIS) de un 31-36%. Además, los voluntarios pudieron ser despertados con suma facilidad, volviendo los valores del BIS a sus cifras normales con rapidez (54).

Comparado con el Midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía superficial, 2,5µg/Kg IM de Dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0,7µg/Kg de Midazolam, aunque con la Dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada. Además en este estudio dexmedetomidina atenuó el delirio postanestésico inducido por Ketamina (55).

Empleando el test de Maddox-Wing para evaluar el grado de sedación en cirugía con anestesia regional intravenosa, se observó que la administración de 1µg/Kg de Dexmedetomidina produjo un aumento inicial del grado de sedación que se correspondió con la sensación subjetiva de ésta (48).

En un estudio en que se usó Dexmedetomidina combinada con Fentanyl o placebo se comparó con Midazolam, valorándose el grado de sedación mediante la escala visual análoga o el test Profile of Mood State, determinándose que se producía un aumento del grado de sedación en todos los grupos, siendo significativamente mayor en el grupo Dexmedetomidina-

placebo, si bien en los grupos en los que estaba presente Dexmedetomidina los pacientes refirieron mayor sensación de cansancio (48).

ACCION SOBRE LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICOS

En ratas se ha comprobado un descenso de la CAM (Concentración Alveolar Mínima) de Halotano cuando se administra Dexmedetomidina, siendo este descenso dosis dependiente. Esta acción es revertida por el antagonista selectivo α_2 Idazoxan, pero no por Naltrexona (59). En estudios clínicos en los que la Dexmedetomidina se ha empleado principalmente como premedicación se ha constatado que produce una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.

En mujeres ASA II programadas para legrado uterino la premedicación con 0,6 μ g/Kg de Dexmedetomidina IV causó una disminución de los requerimientos de Tiopental de un 30% (60) y en algunos estudios se equiparaba a la lograda por 0,08 μ g/Kg de Midazolam (61). Durante la histerectomía permitió emplear concentraciones teleespiratorias de Isoflurano significativamente más bajas que en el grupo al que se administró placebo o Fentanyl (62).

En varios tipos de cirugía general la Dexmedetomidina consiguió reducir la dosis de inducción de varios agentes, como Tiopental, Fentanyl e Isoflurano, extendiendo este efecto a las dosis de mantenimiento (61,63), que en el caso del Isoflurano llegó a una reducción de sus requerimientos del 90% (65).

CARDIOVASCULARES

Dexmedetomidina administrada a dosis altas en bolos, en perros con corazón denervado, produjo un incremento significativo de la presión arterial media que llegó a un 98% de los valores basales, con disminución del índice cardíaco de un 59%, y un aumento de las resistencias vasculares sistémicas de hasta un 376%, junto a un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (66). A nivel coronario, en perros bajo anestesia, se ha observado una reducción de los requerimientos energéticos del miocardio, permitiendo una

adecuación de la oferta a la demanda de oxígeno miocárdico (67), mientras que en caso de oclusión intencionada de una arteria coronaria, dexmedetomidina preserva el flujo endocárdico disminuyendo el flujo epicárdico (68). En voluntarios a los que se les administró dexmedetomidina a dosis entre (12,5 a 75µg IV) causó un descenso dosis dependiente de las presiones sistólicas y diastólicas, observándose una pequeña respuesta inicial hipertensiva tras la administración de la dosis más alta, con un descenso de la frecuencia cardíaca (69). En un estudio fue administrada Dexmedetomidina a 10 voluntarios sanos por vía IM y en forma de una infusión continua IV de 5 minutos de duración, a dosis de 2µg/Kg, y en dos sesiones separadas. En el grupo de infusión continua causó un incremento inicial de la presión arterial media del 22% con una disminución de frecuencia cardíaca del 27% desde los valores basales. A las 4 horas de haber finalizado la infusión continua la presión arterial media descendió en un 20%, con un leve ascenso de frecuencia cardíaca del 5% desde los valores basales. Sin embargo, el perfil hemodinámico de los voluntarios no mostró cambios importantes tras la administración IM, aunque a las 4 horas, la presión arterial media había declinado en un 20% y la frecuencia cardíaca subió un 10% desde los valores basales, concluyendo los autores que la administración IM de Dexmedetomidina evita los cambios hemodinámicos iniciales, si bien a las 4 horas la alteración hemodinámica es similar a la observada con la infusión continua IV (5).

En el ámbito clínico muchas referencias sobre sus acciones cardiovasculares provienen de estudios en los que la Dexmedetomidina se empleó como premedicación. En un estudio en el que se administró como fármaco de premedicación, la dosis de 0,5 a 1,5µg/Kg causó una disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca y los niveles de Noradrenalina plasmática, permaneciendo estos efectos al menos durante cuatro horas tras la inyección (71). Igualmente usada como premedicación proporcionó un menor ascenso de presión arterial y frecuencia cardíaca que el grupo tratado con placebo o Fentanyl (62). Se han observado incrementos significativos de la incidencia de hipotensión y bradicardia en pacientes ASA I y II a los que se premedicó con Dexmedetomidina IM (72). La administración de líquidos o Atropina corrige este

problema sin complicaciones. En pacientes sometidos a intervenciones de cirugía vascular a los que se les administró Dexmedetomidina a la dosis necesaria para conseguir una concentración plasmática de 0,15ng/ml, 0,30ng/ml ó 0,45ng/ml desde 1 hora antes de la inducción hasta 48 horas postoperatorias o placebo, se comprobó que intraoperatoriamente, los pacientes tratados con Dexmedetomidina tenían mayores requerimientos de fármacos vasoactivos para mantener la situación hemodinámica dentro de unos parámetros establecidos, mientras que en el postoperatorio los pacientes a los que se les administró Dexmedetomidina tuvieron menos episodios de taquicardia que los del grupo placebo, concluyendo los autores que la Dexmedetomidina puede ser beneficiosa en pacientes que se intervengan de cirugía vascular pero requieren más intervenciones farmacológicas intraoperatorias para mantener la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (73).

Jalonen et al (74) investigaron los efectos hemodinámicas de dexmedetomidina en un estudio doble ciego y controlado con placebo en 80 pacientes de revascularización coronaria. Los pacientes recibieron Dexmedetomidina en infusión continua a una dosis inicial de 50µg/Kg/min durante 30 minutos seguidos de una dosis de mantenimiento de 7µg/Kg/min hasta terminar la cirugía (74). En comparación con el placebo, la Dexmedetomidina atenuó el incremento de presión arterial durante la anestesia, aunque incrementó ligeramente las necesidades de líquidos IV para contrarrestar sus efectos vasodilatadores. La Dexmedetomidina disminuyó la incidencia de taquicardia intra y postoperatoria (74). Además se comprobó que el número medio total de intervenciones requeridas para mantener los parámetros hemodinámicos dentro de unos límites preestablecidos fue significativamente menor en los pacientes del grupo Dexmedetomidina que en el grupo placebo (18 ± 7 frente a 22 ± 7 , respectivamente; $p=0,016$) (74). Los pacientes del grupo Dexmedetomidina requirieron una dosis media de efedrina superior a la requerida por los pacientes del grupo placebo, mientras que los pacientes de este último grupo necesitaron de la administración de Esmolol para tratar episodios de taquicardia más frecuentemente que los pacientes del grupo dexmedetomidina ($p=0,016$). En conclusión, Dexmedetomidina disminuyó el

tono simpático y atenuó la respuesta hiperdinámica a la anestesia y cirugía, pero incrementó la propensión a la hipotensión (74).

RESPIRATORIAS

Dexmedetomidina en general tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación. En siete voluntarios sanos que recibieron una infusión de dexmedetomidina de 0,2 ó 0,6µg/Kg/h por espacio de 50 min, no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios medidos (54). En voluntarios se determinó que con dosis superiores a 2µg/Kg se producía una leve depresión respiratoria, pero que no fue significativamente distinta de la que se pudo objetivar en el grupo placebo (37). En pacientes que se intervenían de cataratas y fueron premedicados con Dexmedetomidina, en ningún momento la saturación parcial de Oxígeno descendió de 90% (78). Por último, en un estudio sobre su empleo en dolor postoperatorio, su efecto sobre la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria fue el mismo que el causado por Diclofenaco sódico (50).

ENDOCRINOMETABOLICA

En voluntarios sanos se ha demostrado que la Dexmedetomidina presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso que se continúa incluso 1 hora después de acabada la infusión (37). Similares resultados se han obtenido en pacientes intervenidos de cirugía plástica (79). Los α_2 agonistas presentan una serie de acciones endocrino-metabólicas, principalmente relacionadas con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes. En voluntarios sanos se ha determinado un descenso dosis dependiente de hasta un 92% en las concentraciones de Noradrenalina plasmática tras la administración de dexmedetomidina (69). Por otra parte, atenúa la respuesta al estrés de forma dosis dependiente, de estímulos fuertes como son la intubación orotraqueal o la cirugía, causando un menor ascenso de Noradrenalina, Adrenalina, sus metabolitos, Cortisol y beta Endorfina (80).

En pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria igualmente causó un descenso importante de la concentración de Noradrenalina plasmática (más del 90%) (73). Se ha indicado como un efecto propio de los α_2 agonistas un incremento en los niveles de glucemia tras la administración de Dexmedetomidina que es dosis dependiente y que vuelve a los niveles basales al terminar la administración (37).

OTRAS ACCIONES

Como un compuesto imidazólico tiene los mismos efectos inhibitorios que el Etomidato en la síntesis de Cortisol. En estudios in vivo e in vitro se ha demostrado que a concentraciones superiores a $10\mu\text{g}$ (7) inhibe la síntesis de Cortisol. A concentraciones plasmáticas menores a esta no ocurre supresión cortical y esto se ha comprobado en estudios recientes de pacientes con ausencia de hipocortisolismo después de infusiones IV o IM. Sin embargo la inhibición puede ser importante clínicamente en pacientes con cambios en los mediadores de la inflamación como los postoperados (Factor de Necrosis Tumoral, Corticostatina, Interleucina 6) ya que esto ha disminuido la respuesta adrenocortical a la ACTH. (7)

La atenuación a la respuesta cardiovascular y neuroendócrina a la cirugía después de la administración de Dexmedetomidina ha sido comprobada en múltiples ocasiones así como los beneficios que esto acarrea al paciente. Sin embargo la modulación de la respuesta inflamatoria es más importante en la recuperación de estos pacientes. Existen muy pocos estudios acerca de la respuesta inflamatoria modulada por alfa agonistas. (10)

La Dexmedetomidina fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) Norteamericana en Diciembre de 1999 con la indicación de sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación mecánica en el ámbito de los Cuidados Críticos durante no más de 24 horas, usada en forma de infusión continua IV. Su precio actual en Estados Unidos es de alrededor de 55 dólares por vial y no está actualmente comercializada en ningún país de la Unión

Europea. Nos encontramos ante un fármaco que ha sido estudiado a nivel preclínico y clínico presentando características farmacológicas con propiedades sedantes, analgésicas, disminuye los requerimientos de otros fármacos anestésicos y disminuye la liberación de catecolaminas, con sus efectos adversos relativamente predecibles, al ser derivados de sus acciones como α_2 agonista.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El creciente número de cirugías laparoscópicas en la actualidad obligan al anestesiólogo a mejorar su manejo y garantizar una menor morbilidad trans y postoperatoria. En virtud de los cambios hemodinámicos observados durante el neumoperitoneo y su repercusión en los pacientes es conveniente el empleo de estrategias encaminadas a disminuir la respuesta simpática exagerada, que en ocasiones puede resultar en efectos adversos.

Es frecuente observar un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca con los efectos deletéreos que esto pudiera acarrear. El anestesiólogo debe de encontrar una manera de disminuir estos parámetros y así mejorar el manejo anestésico durante las cirugías laparoscópicas.

JUSTIFICACION

Debido a la necesidad de mejorar los cambios hemodinámicos en un escenario anestésico cada vez mayor como lo es en la cirugía laparoscópica se estudió el utilizar una técnica anestésica multimodal agregando Dexmedetomidina, debido a que se han estudiado en la literatura mundial sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y coadyuvantes.

Se puede utilizar Dexmedetomidina como fármaco para la premedicación anestésica y así disminuir la respuesta simpática al neumoperitoneo en cirugía laparoscópica.

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, analítico, intervencional, cuasiexperimental.

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

La administración durante la medicación preanestésica de Dexmedetomidina es efectiva para disminuir la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo durante la cirugía laparoscópica.

HIPOTESIS NULA

La medicación preanestésica con Dexmedetomidina no disminuye la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo durante la cirugía laparoscópica.

MATERIALES Y METODOS

En el presente estudio se utilizó un coadyuvante anestésico la Dexmedetomidina para estudiar la influencia que este ejerce sobre los cambios hemodinámicos en la cirugía laparoscópica.

Se incluyeron a todos aquellos pacientes hombres y mujeres que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión; edad entre los 18 años y 60 años, estado físico de ASA I y II E, programados para cirugía laparoscópica con un neumoperitoneo entre 12 y 15 mmHg. Todos ellos con previa comprensión y aceptación del estudio firmando un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron presencia de neumopatía crónica, cardiopatía mal compensada, nefropatía o con enfermedades sistémicas con riesgo de descompensación metabólica durante la cirugía; pacientes con estado físico de ASA III o ASA IV y pacientes con disautonomía, embarazadas, y aquellos pacientes que serían sometidos a cirugía de Urgencia.

Se estudiaron 40 pacientes los cuales fueron asignados al azar en dos grupos, el primero con uso de Dexmedetomidina como medicación preanestésica a una dosis de $0.5\mu\text{g}/\text{Kg}$, el segundo grupo designado como grupo control en el que no fue administrado ningún medicamento preanestésico. A ambos grupos se les dio seguimiento en dos tiempos.

En el primer tiempo se realizaba la valoración preanestésica y se explicaba a los pacientes el protocolo con el medicamento que se iba a utilizar. Se tomaron valores basales de los siguientes parámetros; (TAM, FC, $\text{SO}_2\%$, $\text{EtCO}_2\%$) (PRE) posteriormente se administró Dexmedetomidina a $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ en el grupo A en infusión continua en una solución de 50ml de solución fisiológica a pasar en 15 minutos. Posteriormente se trasladaba el paciente a la sala de operaciones donde se realizaba la inducción anestésica a base de Propofol $2\text{mg}/\text{kg}$, Fentanyl $2\mu\text{g}/\text{kg}$ y Atracurio $0.5\text{mg}/\text{kg}$. Se realizaba otra medición de parámetros (INICIO CIRUGIA) Se comenzaba la cirugía con las indicaciones establecidas. A los 5 minutos de iniciado el neumoperitoneo se midieron los parámetros nuevamente. Se realizó otra medición a los 15 minutos de iniciado el neumoperitoneo. La emersión fue por metabolismo de fármacos, se aspiraron secreciones orofaríngeas, se extubaron bajo criterios de extubación y se trasladaron a el área de recuperación donde permanecieron con O_2 suplementario, monitorizados con EKG, PANI, $\text{SpO}_2\%$ y pletismografía, dándose por terminado el procedimiento quirúrgico y anestésico. En un segundo tiempo se realizó la medición de signos vitales (FINAL DE CIRUGIA) y se valoró la escala de Aldrete y la escala de Ramsay así como la dosis total de Fentanyl utilizadas.

RESULTADOS

ANALISIS ESTADISTICO

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 11.0.1. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Se compararon en ambos grupos la TAM, FC, SO%, y EtCO₂, así como la dosis total de Fentanyl y la presencia o no de arritmias u otras alteraciones hemodinámicas importantes.

Se obtuvieron los datos de 40 pacientes para el presente estudio, ninguno fue descartado, en todos los casos se obtuvo la autorización y consentimiento informado. 20 pacientes fueron asignados en el grupo sin medicación preanestésica con Dexmedetomidina; en este grupo se encontraban 8 mujeres con un rango de edad de 18 a 60 años (promedio 45.12 años) y 12 hombres con un rango de edad de 28 años a 60 años (promedio 41.33 años); siendo un promedio de edad de 42.85 años y un rango de edad de 18 a 60 años para este grupo; 6 pacientes obtuvieron una calificación de ASA IE y 14 pacientes ASA IIE; 2 pacientes fueron sometidos a plastia inguinal, 3 pacientes a funduplicatura tipo Nissen, 13 pacientes a colecistectomía y 2 pacientes a colectomía; 3 pacientes presentaron picos hipertensivos durante el neumoperitoneo; a un paciente se le administró Nifedipino sublingual y el resto regreso a cifras de tensión arterial normales aumentando la dosis de Fentanyl. La dosis total de Fentanyl fue de 100-200µg en 7 pacientes, de 200-300µg en 11 pacientes y mas de 300µg en 2 pacientes (con cuadro de hipertensión) TABLA 1.

En el grupo sin dexmedetomidina se encontraron los siguientes resultados de acuerdo a las mediciones realizadas durante el neumoperitoneo TABLA 2.

De los 20 pacientes que fueron asignados en el grupo con medicación preanestésica con Dexmedetomidina se encontraban 10 mujeres con un rango de edad de 31 a 60 años (promedio 41.7 años) y 10 hombres con un rango de edad de 24 años a 55 años (promedio 42 años); siendo un promedio de edad

de 41.85 años y un rango de edad de 24 a 60 años para este grupo; 10 pacientes obtuvieron una calificación de ASA IE y 10 pacientes ASA IIE; 2 pacientes fueron sometidos a plastia inguinal, 7 pacientes a funduplicatura tipo Nissen, 9 pacientes a colecistectomía y 2 pacientes a derivación gastro yeyunal; Durante el seguimiento anestésico todos los pacientes en el grupo se mantuvieron hemodinámicamente estables. La dosis total de Fentanyl fue de 100-200µg en 9 pacientes, de 200-300µg en 9 pacientes y más de 300µg en 2 pacientes (Obesidad grado I). TABLA 3.

En el grupo con Dexmedetomidina se encontraron los siguientes valores de acuerdo a las mediciones efectuadas en los tiempos en los que se usó el neumoperitoneo. (PRE (tiempo preanestésico), IC (Inicio de cirugía a los 2 minutos después de la inducción anestésica), P5MIN (Neumoperitoneo a los 5 minutos de iniciado), P15MIN (Neumoperitoneo a los 15 minutos de iniciado), FC (Final de cirugía; ya en Recuperación). TABLA 4.

Todos los valores que se graficaron en este estudio están dados en promedios de los valores totales de cada grupo. En la gráfica 1 se puede observar la presión arterial media (TAM) del grupo sin Dexmedetomidina en comparación con el grupo con Dexmedetomidina. Durante la primera medida de la TAM en el preanestésico se observa en el grupo sin dexmedetomidina un valor de 116.3mmHg en comparación con el grupo con Dexmedetomidina que fue de 99.4mmHg ($p=1.0$) A los 5 minutos de iniciado el neumoperitoneo en el grupo control se tuvo 99.6mmHg y en el grupo Dexmedetomidina 81.7mmHg ($p=1.0$) A los quince minutos de iniciado el neumoperitoneo en el grupo control se obtuvo 86.5mmHg y en el grupo Dexmedetomidina 85.2mmHg ($p=1.0$). Al final de la cirugía en el grupo control se obtuvo 105.3mmHg y en el grupo Dexmedetomidina 96.5mmHg ($p=1.0$).

En la gráfica 2 se observan los valores de frecuencia cardíaca del grupo sin dexmedetomidina en comparación con los valores de frecuencia cardíaca del grupo con dexmedetomidina. Durante la primera medida de la FC (frecuencia cardíaca) en el periodo preanestésico en el grupo control se obtuvo 68.1 latidos por minuto y en el grupo con dexmedetomidina 74 latidos por minuto con una

($p=1.0$). A los 5 minutos de iniciado el neumoperitoneo en el grupo control se obtuvo 70.35 latidos por minuto y en el grupo dexmedetomidina 65.5 latidos por minuto ($p=1.0$). A los 15 minutos del neumoperitoneo en el grupo control se tuvo 68.65 latidos por minuto en comparación con 65.9 latidos por minuto del grupo dexmedetomidina ($p=1.0$). Al final de la cirugía en el grupo control se obtuvo 76 latidos por minuto en comparación con 69.3 latidos por minuto del grupo sin dexmedetomidina ($p=1.0$).

En la gráfica 3 se observan los valores de la Saturación de Oxígeno comparando el grupo sin dexmedetomidina con el grupo al que se le administró dexmedetomidina. En la primer medición en el grupo control se obtuvo 93.1% y en el grupo dexmedetomidina 94.3% ($p=1.0$). A los 5 minutos del neumoperitoneo en el grupo control se tuvo 98.2% y en el grupo dexmedetomidina 98.1% ($p=1.0$). A los 15 minutos se obtuvo en el grupo control 98.15% y en el grupo dexmedetomidina 98.2% ($p=1.0$). Al final de la Cirugía en el grupo control se obtuvo 98% y en el grupo dexmedetomidina 97.6% ($p=1.0$)

En la gráfica 4 se compararon los valores del Dióxido de Carbono al final de la espiración para el grupo con el grupo Dexmedetomidina. En la primer medición se obtuvo en el grupo control un valor de 37.85mmHg y en el grupo dexmedetomidina 29.8mmHg ($p=1.0$). A los 5 minutos de iniciado el neumoperitoneo en el grupo control se obtuvo 30.35mmHg y en el grupo dexmedetomidina 26.4mmHg ($p=1.0$). A los 15 minutos en el grupo control fue de 28.75mmHg y en el grupo Dexmedetomidina 26.6mmHg ($p=1.0$). Al final de la Cirugía en el grupo control se obtuvo 34.25mmHg y en el grupo Dexmedetomidina 32.4mmHg ($p=1.0$).

En la gráfica 5 se observan los valores de la Escala de Ramsay comparándose con el grupo control (sin dexmedetomidina) y el grupo con dexmedetomidina. En la sala de operaciones se obtuvo para el grupo control un valor de 3 y en el grupo dexmedetomidina un valor de 3 ($p=1.0$). En la sala de Recuperación en el grupo control se obtuvo un valor de 3 y en el grupo dexmedetomidina un valor de 3 ($p=1.0$).

En la gráfica 6 se observa la comparación de los valores de la Escala de Aldrete en el grupo sin dexmedetomidina y el grupo con Dexmedetomidina. En Sala de Recuperación en el grupo sin dexmedetomidina se obtuvo un valor de la escala de Aldrete de 9 y en el grupo con dexmedetomidina un valor de 8 ($p=1.0$).

DISCUSION

En El Grupo con Dexmedetomidina se observó que la edad más frecuente fue de 40 a 50 años de edad y la cirugía más frecuente colecistectomía por laparoscopia. En el grupo sin dexmedetomidina la cirugía más frecuente vuelve a ser colecistectomía.

De acuerdo a los valores obtenidos y a la comparación de las diferentes variables entre los dos grupos pudimos observar cómo la Tensión Arterial Media (TAM) y la Frecuencia Cardiaca (FC) se encontraron disminuidas en el grupo en el que la Dexmedetomidina fue utilizada como premedicación anestésica como se esperaba de acuerdo a la disminución en la liberación de catecolaminas y a su efecto antagonista de los receptores $\alpha 2$ adrenergicos aunque no fue estadísticamente significativa.

Tres de los pacientes del grupo control presentaron picos hipertensivos durante el neumoperitoneo a uno se le tuvo que administrar Nifedipino sublingual para bajar su presión arterial, esto se ha reportado en la literatura mundial como resultado de los cambios hemodinámicos debidos al neumoperitoneo.

En la grafica 1 se puede observar la presión arterial media (TAM) del grupo sin Dexmedetomidina en comparación con el grupo con Dexmedetomidina se mantuvo en rangos ligeramente más estables en el grupo de Dexmedetomidina en comparación del grupo control; pero también debido a las propiedades cardiovasculares y de antagonismo de los receptores alfa-2 observamos una

disminución de la TAM más marcada en el grupo con Dexmedetomidina. Sin embargo nunca se encuentra en valores que comprometan órganos blanco.

En ningún paciente del grupo de Dexmedetomidina ocurrieron episodios de crisis hipertensivas ni algún cambio en el trazo del electrocardiograma.

En la escala de Ramsay no se observaron cambios. Se tuvo en promedio un punto menor de la escala de Aldrete en el grupo de Dexmedetomidina.

La dosis total de fentanyl en el grupo Dexmedetomidina fluctuó entre 100 y 300µg. Como se había comentado anteriormente y según se ha reportado en la literatura mundial, la dexmedetomidina reduce los requerimientos de otros agentes anestésicos incluyendo opioides. La dosis total de Fentanyl fue menor en el grupo de Dexmedetomidina lo cual ayuda a corroborar que es un coadyuvante anestésico. Durante el estudio no se realizó la medición de la dosis total de Halogenado utilizado.

En la gráfica 2 se puede observar como la dexmedetomidina disminuyó más la frecuencia cardiaca durante toda la anestesia y al momento de la emersión no aumentó como el grupo control, alcanzando valores estables que no comprometen el gasto cardiaco.

Como se puede observar en la gráfica 3 no hubo diferencia en los niveles de saturación de oxígeno entre los grupos. Ni en los valores de Dióxido de Carbono al final de la exhalación.

Debido a que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos llegamos a la conclusión de que Dexmedetomidina como medicación preanestésica no atenúa los cambios hemodinámicos en forma significativa efectuados por el neumoperitoneo en cirugía laparoscópica, aunque hubo tendencia a presentar un poco de menor taquicardia e hipertensión como lo han descrito varios estudios previos entre ellos Virtanen et al (3) y Dyck et al (4). Observamos que en el grupo sin dexmedetomidina hubo tres casos de crisis hipertensivas en comparación con el grupo con Dexmedetomidina en donde no hubo ninguno

pero se presentó mayor bradicardia e hipotensión aún en la sala de Recuperación y ya que los picos hipertensivos no comprometían la funcionalidad ni el pronóstico de los pacientes no observamos ventajas significativas para la utilización de Dexmedetomidina en este aspecto. (Reid et al) (35) En la escala de Aldrete hubo un punto menos en el grupo Dexmedetomidina lo cual no es significativo.

Por otro lado si hubo una disminución de los requerimientos de opioides en el grupo Dexmedetomidina lo cual si fue significativo y corrobora lo que dice la literatura mundial al respecto. (Kagawa et al) (30)

CONCLUSION

En este trabajo observamos que al administrar dexmedetomidina como medicación preanestésica lo único que se corroboró con una P significativa fue la disminución de requerimientos anestésicos de opioides pero no encontramos una disminución significativa en los cambios hemodinámicos propios de la utilización del neumoperitoneo.

Se recomienda continuar la investigación de este medicamento con una muestra de pacientes mayor así como su interacción con los Halogenados.

BIBLIOGRAFIA

Libros:

1. Farreras, Rossman, "Medicina Interna", Décimocuarta edición 2000;Ediciones Harcourt, Velásquez, 24, 5, Madrid, España. Pp 146-179.
2. Stoelting, R; *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Editorial Lippincott – Raven. Tercera edición. 1999. USA. pp 307.

Artículos de revista:

1. Venn MD, Bryant MD, Hall MD, Grounds MD. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and de cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *British Journal of Anesth.* 2001; 86(5):621-6.
2. Watt I, Lendigham I. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia*; 1984; 39:973-81.
3. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
4. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamic *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 238-245.
5. Scheinin H, Karhurvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-546.
6. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-380.
7. Dyck JB, Maze M, Haak C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and

- intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-820.
8. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85: 1136-1142.
 9. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs today* 1999; 35: 151-157. Rodrigues AD, Roberts EM. The in vitro interaction of dexmedetomidine with human liver microsomal cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 651-655.
 10. Pelkonen O, Puurunen J, Arvela P, Lammintausta R. Comparative effects of medetomidine enantiomers on in vitro and in vivo microsomal drug metabolism. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 189-194.
 11. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 128.
 12. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; 93: 1205-1209.
 13. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669-675.
 14. Ala-Kokko TI, Pienimäki P, Lampela E, Hollmen AI, Pelkonen O, Vahakangas K. Transfer of clonidine and dexmedetomidine across the isolated perfused human placenta. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:313-319.
 15. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-1359.
 16. Kivisto KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 345-349.
 17. Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature* 1987; 325:445-447.

18. Isom LL, Cragoe EJ Jr, Limbird LE. Alpha 2-adrenergic receptors accelerate Na⁺ / H⁺ exchange in neuroblastoma x glioma cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 6720-6787.
19. Codina J, Yatani A, Grenet D, Brown AM, Birnbaumer L. The alpha subunit of the GTP binding protein G_i opens atrial potassium channels. *Science* 1987; 236: 442-445.
20. Graham BA, Hammond DL, Proudfit HK. Synergistic interactions between two alpha (2)-adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of SpragueDawley rats. *Pain* 2000; 85: 135-143.
21. Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:845-858.
22. Guo TZ, Jiang JY, Buthermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
23. Jorm CM, Stamford JA. Actions of the hypnotic anesthetic, dexmedetomidine on noradrenaline release and cell firing in rat locus ceruleus slices. *Br J Anaesth* 1993; 71: 447-449.
24. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, and alpha 2 agonist, is mediated in the locus ceruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-952.
25. Jorm CM, Stamford JA. Actions of morphine on noradrenaline efflux in the rat locus ceruleus are mediated via both opioid and alpha 2 adrenoceptor mechanism. *Br J Anaesth* 1995; 74: 73-78.
26. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine containing locus ceruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-886.
27. Maze M, Birch B, Vickery RG. Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology* 1987; 67: 868-869.
28. Maze M, Regan JW. Role of signal transduction in anesthetic action of alpha2 adrenergic agonist. *Ann NY Acad Sci* 1991; 625: 409-422.
29. Vulliamoz Y. The nitric oxide-cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate signal transduction pathway in the mechanism of action of general anesthetics. *Toxicol Lett* 1998; 23: 103-108.

30. Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, Kamibayashi T, Mashimo T, Yoshiya
The effect of imidazoline receptor and alpha 2-adrenoceptors on the
anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology*
1997; 87: 963-967.
31. Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimoraka H, Iida H. Antinociception by
epidural and systemic alpha (2)-adrenoceptor agonists and their binding
affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000; 90: 400-47.
32. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K. Effects of dexmedetomidine, and
alpha 2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood
pressure, heart rate and central venous pressure in urethane
anesthetized rabbits. *J Auton New Syst* 1998; 30: 48-54.
33. De Jonge A, Timmermans PB, van Zwieten PA. Participation of cardiac
presynaptic [alpha]2 adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine
and analogues. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 317: 8-
12.
34. Oku S, Benson KT, Hirakawa H, Goto H. Renal sympathetic nerve
activity after dexmedetomidine in nerve-intact and baroreceptor-
denervated rabbits. *Anesth Analg* 1996; 83: 477-481.
35. Reid JL, Wing LM, Mathias CJ, Frankel HL, Neill E. The central
hypotensive effect of clonidine: studies in tetraplegic subjects.
Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 375-381.
36. Tibirica E, Feldman J, Mermet C, Gonon F, Bousquet P. An imidazoline-
specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with
yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256:606-613.
37. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous
dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate.
Anesthesiology 1992; 77: 1125-1133.
38. Belleville JW, Howland WS, Seed JC, Houde RN. The effect of sleep on
the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1959;20:
628-634.
39. Smyth DD, Umemura S, Pettinger WA. Alpha 2-adrenoceptor
antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion. *Am J*
Physiol 1985; 248: 67-72.

40. Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG. The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodynamics* 1975; 213: 307-321.
41. Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anesthetized rats: involvements of peripheral (alpha) 2-adrenoceptors. *Euro J Pharmacol* 1988; 154: 191-196.
42. Karhuvaara S, Kallio AM, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2 - adrenoceptors agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 160-165.
43. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci* 1977; 21: 595-606.
44. Asai T, Vickers MD, Power I. Clonidine inhibits gastric motility in the rat. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 316-319.
45. Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eyes Research* 1984; 38: 239-246.
46. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, Takeda J. Central effect of epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. *Anesth Analg* 1996; 82: S 121.
47. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine-a novel alpha2-adrenoceptor agonist in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-285.
48. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994;79:646-653.
49. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6: 204-211.
50. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991; 73: 112-118.
51. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Bradley D, Candwell E, Nauthton C, et al. Preliminary use experience of dexmedetomidine, a novel agent

- for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-1142.
52. Carabine UA, Wright PM, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
53. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 394-398.
54. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
55. Levanen J, Makela ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-1125.
56. Miller RD, Way WL, Eger EI. The effects of alpha-methyldopa, reserpine, guanethidine and iproniazid on minimum alveolar anesthetic requirements (MAC). *Anesthesiology* 1968; 29: 1153-1158.
57. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SN, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 909-917.
58. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
59. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-823.
60. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anaesthesiology* 1990; 73: 230-235.
61. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, and alpha 2-adrenoceptor agonist, and

- midazolam as im premedication for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1994; 67: 402-409.
62. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamic and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
63. Scheinin B, Ludgren L, Randall T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-131.
64. Jaakola ML, Ali-Melkkila J, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure intubation responses and anesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anesth* 1992; 68: 570-575.
65. Aho M, Erkola I, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940-946.
66. Flacke JN, Flacke WE, Bloor BE, McIntire DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 16: 616-623.
67. Lawrence CJ, Prinzen IN, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg* 1996; 82: 544-550.
68. Roekaerts PM, Prinzen IN, de Lange S. Coronary vascular effects of dexmedetomidine during reactive hyperemia in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 619-626.
69. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viihamaki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 33-42.
70. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-1142.

71. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M. Intramuscular dexmedetomidine, a novel alpha 2-adrenoceptor agonist, as premedication for minor gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 283-288.
72. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Ali-Melkkila J, Kauhinen S, Turner J, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-1075.
73. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1995; 82: 620-633.
74. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttala J, Salmempera M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-345.
75. Anderson RJ, Hart GR, Crumpler CP, Lerman MJ. Clonidine overdose: report of six cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 107-112.
76. Penon C, Ecoffey C, Cohen SE. Ventilatory effects of epidural clonidine. *Anesthesiology* 1989; 71: A 649.
77. Lindgren BR, Ekstrom T, Anderson RG. The effect of inhaled clonidine in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 266-269.
78. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994; 49: 853-858.
79. Taittonen MT, Kirvela BA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-406.
80. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AH, Erkola O, Vuorinen J, Kortila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75: 932-939.
81. Ruskoaho H, Lepäho J. The effect of medetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, on plasma atrial natriuretic peptide levels,

- haemodynamic and renal excretory function in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 125-132.
82. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993; 13: 350-353.
83. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursakhi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering threshold. *Anesthesiology* 1997; 87: 835-841.
84. Hoffman WE, Kochs E, Welker C, Thomas C, Albretch RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-332.
85. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997; 78: 301-307.
86. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. A placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 1993; 48: 482-487.
87. Bachand RT, Werner L, Etropolski M. A phase III study evaluating dexmedetomidine for sedation in postoperative patients. *Anesthesiology* 1999; 91: 3A.
88. Bhana N, Goa KL, McClellan JM. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-268.
89. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebocontrolled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-1014.
90. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302-308.
91. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and

- inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86: 650-656.
92. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-1060.
93. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults aged 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999; 11: 466-470.
94. Horvath G, Szikszay M, Rubicsek G, Benedek G. An isobolographic analysis of the hypnotic effects of combinations of dexmedetomidine with fentanyl or diazepam in rats. *Life Sci* 1992; 50: 215-220.
95. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 633-639.
96. Bührer M, Mappes A, Lauber R, Stanski DR, Maitre PO. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirements and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 1216-1227.
97. Roekaerts PM, Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. Alleviation of the peripheral hemodynamic effects of dexmedetomidine by calcium channel blocker isradipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 364-370.
98. Reid K, Guo TZ, Davies MF, Maze M. Nifedipine, an L-type calcium channel blocker, restores the hypnotic response in rats made tolerant to the alpha-2 adrenergic agonist dexmedetomidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 993-999.
99. Horvath G, Kovacs M, Szikszay M, Benedek G. Drugs acting at calcium channel can influence the hypnotic-anesthetic effect of dexmedetomidine. *Acta Biochem Biophys Hung* 1991; 26: 75-81.

ANEXOS

SEXO	Femenino	Masculino		
	8	12		
EDAD	18 – 28 años	29 – 39 Años	40 – 50 Años	51 – 60 años
	3	7	0	10
ASA	I E	II E		
	6	14		
CIRUGIA	Plastia Inguinal	Funduplicatura Nissen	Colecistectomia	Colectomia
	2	3	13	2
Fentanyl Dosis Tt	0-100µg	100-200µg	200-300µg	+ 300µg
	0	7	11	2

TABLA 1. Datos generales de los pacientes del grupo sin dexmedetomidina.

	Preanestesia	Inicio Cirugia	Neumoperitoneo 5mins	Neumoperitoneo 15mins	Final de Anestesia
TAM mmHg	116.3	99.6	95.3	86.5	105.3
FC (x min)	68.1	70.35	68.65	68.65	76
SO%	93.1	98.2	98.35	98.15	98
EtCO2%	37.85	30.35	27.55	28.75	34.25

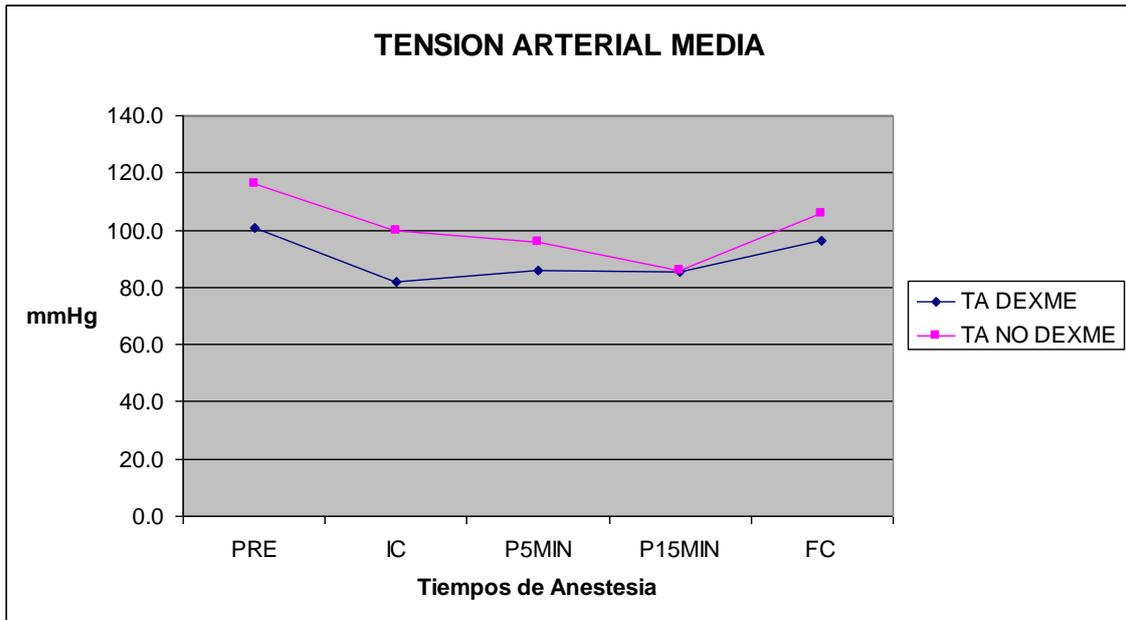
Tabla 2. Resultados del grupo control (Sin dexmedetomidina) para los parámetros medidos.

SEXO	Femenino	Masculino		
	10	10		
EDAD	18 – 28 años	29 – 39 años	40 – 50 años	51 – 60 años
	1	6	8	5
ASA	I E	II E		
	10	10		
CIRUGIA	Plastia Inguinal	Funduplicatura Nissen	Colecistectomia	Derivación Gastroyeyunal
	2	7	9	2
Fentanyl Dosis Tt	0-100µg	100-200µg	200-300µg	+ 300µg
	0	9	9	2

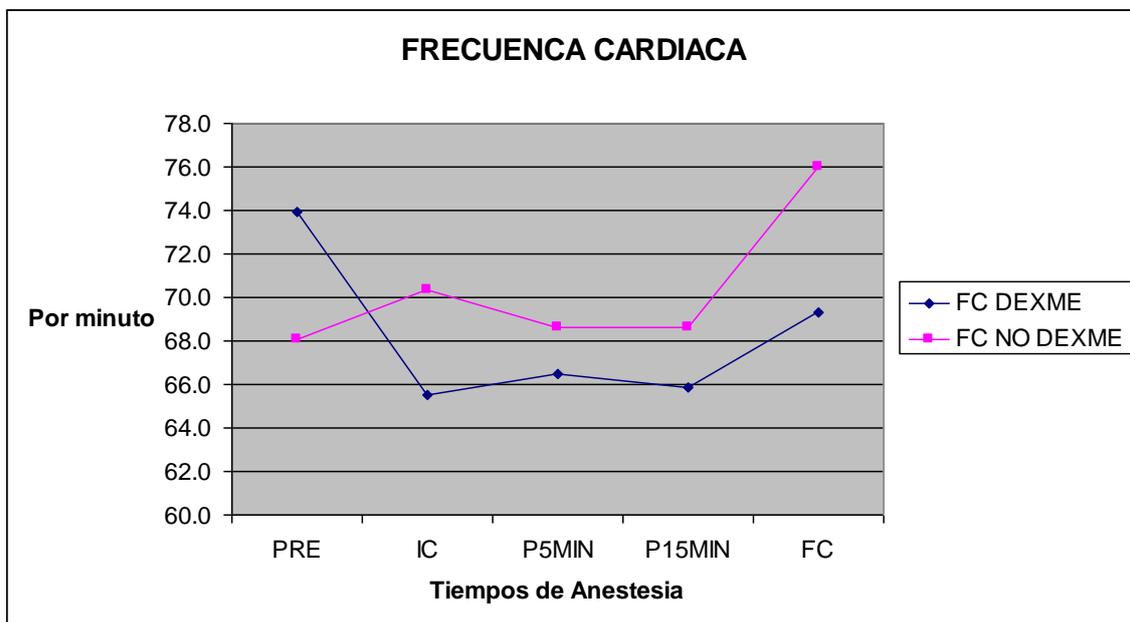
TABLA 3. Datos generales de los pacientes del grupo con Dexmedetomidina

	Pre	IC	P 5 mins	P 15 mins	FC
TA	99.4	81.7	85.6	85.2	96.5
FC	74.0	65.5	66.5	65.9	69.3
SO%	94.3	98.1	98.2	98.2	97.6
EtCO2	29.8	26.4	26.3	26.6	32.4

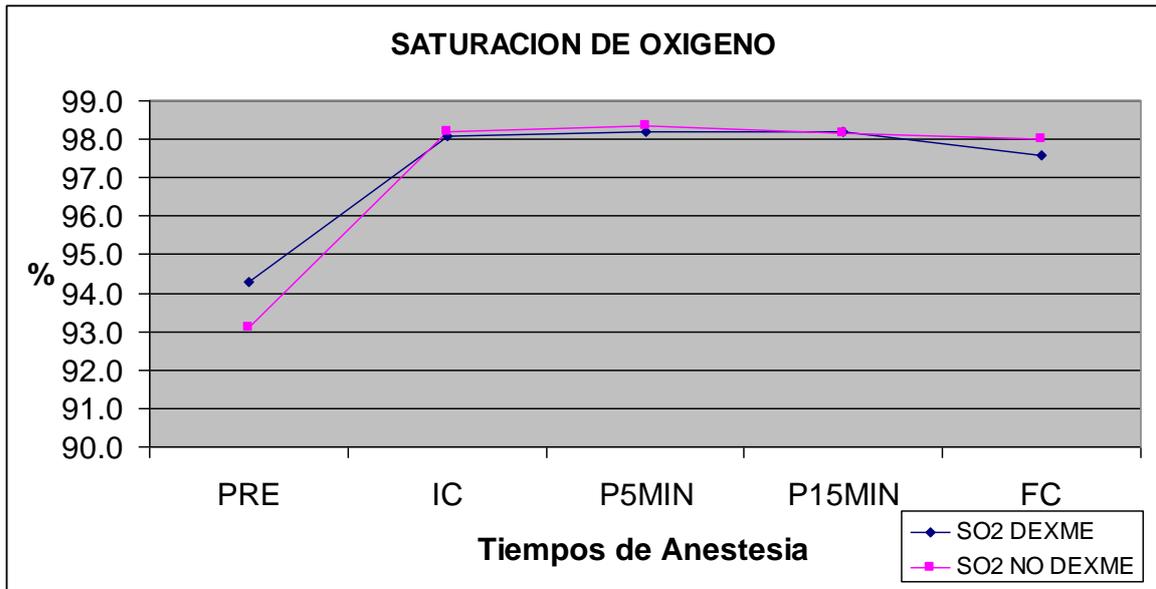
Tabla 4. Resultados de los parámetros para el grupo de dexmedetomidina.



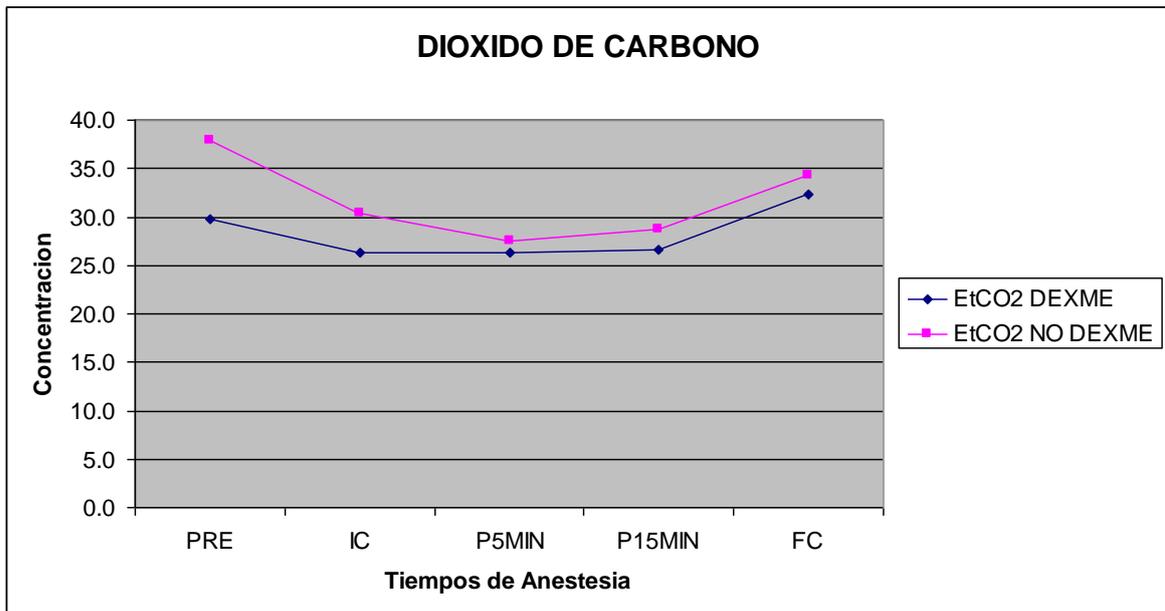
Gráfica 1. TAM en los diferentes rangos de tiempo transanestésicos comparando el grupo control con el grupo de Dexmedetomidina.



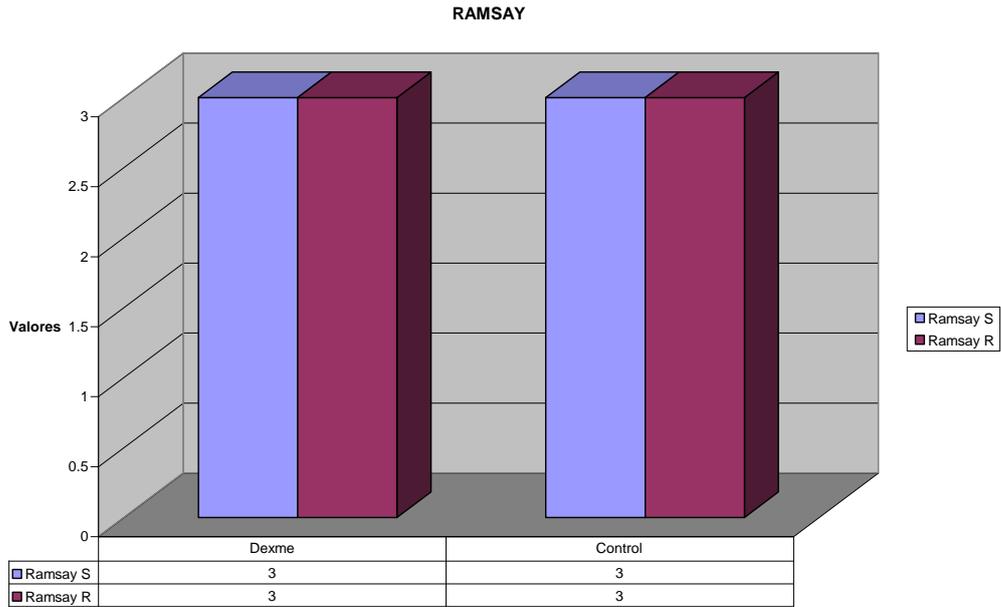
Gráfica 2. Frecuencia cardiaca en los diferentes rangos de tiempo transanestésicos comparando el grupo control con el grupo de Dexmedetomidina.



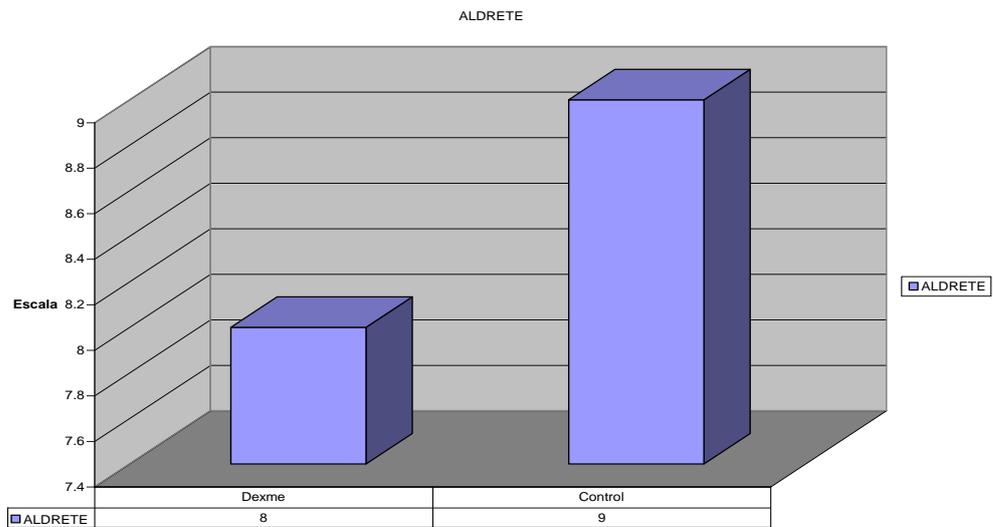
Gráfica 3. Saturación de Oxígeno en los diferentes rangos de tiempo transanestésicos comparando el grupo control con el grupo de Dexmedetomidina.



Gráfica 4. Niveles de Dióxido de Carbono en los diferentes rangos de tiempo transanestésicos comparando el grupo control con el grupo de Dexmedetomidina.



Gráfica 5. Escala de RAMSAY en Sala de Operaciones y en Recuperación comparando el grupo control con el grupo dexmedetomidina.



Gráfica 6. Escala de ALDRETE en la Sala de Recuperación comparando el grupo control con el grupo Dexmedetomidina.

HOJA DE CAPTURA

Nombre

Edad

Sexo

ASA

Peso

Talla

IMC

Tipo de cirugía

Dosis de dexmedetomidina

Anestesia: Inicio

Fin

Neumoperitoneo

Inicio

Fin

Presión del neumoperitoneo

Pre

Inicio cirugía

Neumoperitoneo

Final cirugía

TA

FC

SO%

EtCO₂

Ramsay sala

Recuperación

ALDRETE

Fentanyl dosis total (mcg/kg/hr)

CENTRO MEDICO A. B. C.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-170-SSA-1-1998, el presente tiene como objetivo dar la autorización para que se me incluya en el protocolo de investigación Dexmedetomidina como medicación preanestésica para atenuar la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo.

Hago constar que se me ha informado de forma amplia y clara MI PARTICIPACION EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION mencionado; esto incluye los riesgos, así como la posibilidad de presentar efectos secundarios a la dexmedetomidina; que incluye reacciones alérgicas, anafilácticas, desmayos, bajas de presión arterial y otras complicaciones que pueden ser desde leves como: dolor de garganta, náuseas, vómitos, síncope, bradicardia hasta severas, que dejen secuelas permanentes como daño neurológico incluso la muerte.

SE ME HA EXPLICADO también que en esto influye de manera muy importante mi estado físico actual, mi edad, los medicamentos que he tomado o estoy tomando, las enfermedades que tengo o he tenido y en especial la magnitud y duración de los procedimientos anestésico- quirúrgicos por los que requiero la anestesia.

Estoy enterado que esta Institución pertenece al Sistema Nacional de Residencias Médicas, por lo cual algunos de estos procedimientos podrán ser realizados por médicos residentes, SIENDO ESTOS SIEMPRE SUPERVISADOS POR LOS MEDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

Consciente de todo lo anterior, AUTORIZO al personal del Servicio de Anestesiología del Centro Médico A.B.C. para que se me incluya en el protocolo de investigación antes descrito.

Centro Médico A.B.C., México, D.F. Fecha:

En caso de firmar el TUTOR mencionar aquí la relación que tiene con el paciente.

Nombre y firma del Anestesiólogo

Nombre y Firma del Paciente o Tutor