



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

FACILITACION DE LA VENTILACION MECANICA NO INVASIVA CON  
DEXMEDETOMIDINA EN SUJETOS CON HIPERTENSION PULMONAR Y  
FALLA RESPIRATORIA AGUDA.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. RUBEN GUSTAVO LOPEZ ABURTO.

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO



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.

ASESOR

M en C. LUIS EFREN SANTOS MARTINEZ

CO-ASESOR

DR. HECTOR PEÑA CARILLO



MEXICO. DISTRITO FEDERAL. AGOSTO DEL 2008

---

Dr. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA ADULTOS  
JEFE DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"

---

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHÁVEZ

---

M en C. LUIS EFREN SANTOS MARTINEZ  
MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE CARDIONEUMOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"

---

DR. HECTOR PEÑA CARRILLO.  
MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE CARDIONEUMOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHÁVEZ

## AGRADECIMIENTOS

- En Memoria de mi abuelo Gustavo Aburto Gómez quien aun vive en mi corazón.
- A mi querida abuela Ofelia Becerril Ramírez, gracias por tanto amor.
- A mis amados padres y hermano por su apoyo incondicional, a quienes la palabra gracias es insuficiente para retribuirles todo lo que he recibido de ellos.
- A mí adorada familia: Gustavo, René, y Guadalupe Aburto Becerril, Jesús, Casandra y Melisa Ramos.
- A Mónica Moreno Villaseñor, gracias por tu apoyo, compañía y amor, y por hacer que los momentos difíciles fueran más tolerables.
- A los maestros Luis Efren Santos Martínez y Héctor Peña Carrillo por trasmitirme su conocimiento y su invaluable ayuda para llevar a cabo este proyecto.
- A mí querida Universidad Panamericana y en especial al Dr. Gregorio Tomas Obrador.
- A mis amigos de toda la vida Juan Pablo Rodríguez y Goyri, Alfredo Real, Jaime Vega, Aarón Salcedo, Luigi Aburto.

Rubén Gustavo López Aburto.  
Médico Residente de Tercer año en Cardiología.

## INDICE

1).- Marco Teórico .....	Pagina 6.
2).- Planteamiento del problema.....	Pagina 20.
3).- Objetivos.....	Pagina 21.
4).- Tipo de estudio.....	Pagina 21.
6).- Universo del trabajo.....	Pagina 21.
5)Descripción del estudio.....	Pagina 23.
7).- Recursos materiales y factibilidad.....	Pagina 24.
8).- Resultados.....	Pagina 25.
11).- Cronograma.....	Pagina 28.
9).- Análisis y discusión.....	Pagina 32.
10).- Conclusiones.....	Pagina 33.
12).- Bibliografía.....	Pagina 34.

## **MARCO TEORICO**

### **RECUENTO HISTÓRICO;**

Durante mucho tiempo, el apoyo ventilatorio para los pacientes con insuficiencia respiratoria ha implicado la invasión de la vía aérea con dispositivos que permiten la conexión del ventilador mecánico y el mantenimiento de la presión positiva. Los primeros ventiladores mecánicos fueron descritos a finales del siglo XVIII. En 1838 el escocés John Dalziel, creó un sistema de ventilación no invasiva con fuelles accionados de modo manual. En 1864 se creó el pulmón de acero que tuvo su auge entre 1920-1950 en la epidemia de polio, los que se usaron en esta época eran accionados con sistemas eléctricos. Un sistema de ventilador con presión no invasiva utilizado en la actualidad fue diseñado por Eisenmenger en 1927, que se conoce como coraza del tórax, "Chest Shell". En 1928 Philip Drinker (Ingeniero de Boston) ideó un cilindro metálico con un colchón, dejando la cabeza hermética con un sello de caucho en el cuello. En 1931 Emerson creó un pulmón de acero más liviano que se podía también accionar de modo manual, siendo este el ventilador más vendido en la epidemia. Un premio Nóbel en los años treinta, se vio involucrado en la ventilación no invasiva, fue W. Bragg quien diseñó el "Pneumo Belt" una correa neumática firmemente adherida a la parte superior del abdomen, que generaba presión abdominal durante la espiración, un sistema que hoy se utiliza durante la reanimación cerebro cardiopulmonar. En esas épocas apareció un artículo en American Review por el doctor Fraimow donde se encontró que la ventilación con presión positiva intermitente disminuía el aumento en el CO<sub>2</sub> que ocurría en pacientes con enfisema recibiendo oxígeno

Otro adelanto no tecnológico sino médico, fue el uso de CPAP para edema pulmonar por parte del doctor Alvan Barach. En los años 60, el uso de tubos endotraqueales y la ventilación con presión positiva ganaron gran aceptación, por lo que los métodos no invasivos de ventilación mecánica cayeron en desuso. En 1947 emerge el concepto de la ventilación positiva intermitente sin intubación.

En el año 1980 se desarrolló el sistema más comúnmente utilizado en el mundo para ventilar de manera no invasiva, el CPAP (ventilación con presión

positiva continua) pero en 1983 en Annals of Internal Medicine el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. publicó que la ventilación positiva intermitente no superaba la medicación nebulizada. Este factor generó descenso en el uso de este tipo de ventilación siendo en la década de los 90 que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) resurgió principalmente por el desarrollo de la ventilación nasal, la cual permite proporcionar asistencia y de ahí en adelante se han desarrollado sistemas más cómodos para administrar esta ventilación por medio de máscaras nasales, faciales, nasobucales, con diferentes modelos y materiales, que han hecho de éste sistema una forma más cómoda de ventilación para pacientes críticamente enfermos.<sup>1</sup>

### **DEFINICION DE LA VMNI:**

Se refiere al aporte de ventilación mecánica a los pulmones utilizando métodos que no requieren de intubación endotraqueal, se trata de un sistema de soporte ventilatorio, no siendo un método de administración de oxígeno es utilizado en pacientes en estado crítico y su monitorización debe realizarse como cualquier paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos<sup>2</sup>.

Su principal indicación es el tratamiento de la falla respiratoria aguda ya que este sistema reduce el trabajo respiratorio y por ende la fatiga muscular respiratoria, debido a que al ejercer presión continua en la vía aérea no permite el cierre de las unidades alveolares, luego la presión necesaria para abrir los alvéolos y aumentar su volumen es menor. El que sea un sistema a base de flujo y volumen, hace que los pacientes incrementen el volumen corriente y progresivamente bajen la frecuencia respiratoria, lo cual disminuye la producción excesiva de ácido láctico y mejoran la acidosis muscular. Otro mecanismo de acción reconocido es la disminución de la actividad diafragmática, principal músculo de la inspiración<sup>3</sup>.

Los sistemas de presión que permiten dar presiones diferenciadas en la inspiración y la espiración, logran reducir aún más el trabajo respiratorio, sin embargo el impacto definitivo no es mejor que con sistemas de presión no diferenciada. A nivel alveolar, generan aumento en la presión alveolar, lo cual



incrementa la capacidad funcional residual y disminuye el cortocircuito intrapulmonar. Este aumento de la presión alveolar tiene como consecuencia la disminución en el retorno venoso, con impacto sobre la post-carga y mejoría en el gasto cardíaco, sin efectos importantes sobre la presión arterial sistémica<sup>4</sup>.

Existen diferentes modos para proporcionar VMNI como el CPAP, ventilación limitada por presión, ventilación limitada por volumen, ventilación proporcional asistida y ventilación por presión negativa.

Los ventiladores con BIPAP o los ventiladores estándar con control de la presión o con presión de soporte permiten proporcionar VMNI con presión fija en la vía aérea en cada respiración. Los ventiladores con BIPAP proporcionan presión positiva continua en la vía aérea y permiten un control independiente de las presiones inspiratoria y espiratoria. Cuando el paciente inicia la inspiración, el ventilador sensa un cambio en el sentido del flujo de aire a través del circuito, lo que permite que el gas sea aplicado con la cantidad de presión inspiratoria predeterminada. De manera similar, cuando el ventilador reconoce una disminución en el flujo de gas inspiratorio hasta un valor umbral, la presión en la vía aérea se reduce hasta el nivel de presión espiratoria programada. La modalidad espontánea en los ventiladores con BiPAP es similar en concepto a la ventilación con presión de soporte. Sin embargo, la terminología difiere en que la presión espiratoria con BIPAP es equivalente a la presión positiva al final de la espiración (PEEP).

La VMNI con CPAP entrega una presión positiva continua durante todo el ciclo respiratorio y es efectiva sólo si el paciente está respirando espontáneamente, ambas modalidades se pueden ejercer en modo controlado y en asistido, además del rango de tolerancia se ha descrito que puede ser hasta de presión inspiratoria de 20 cmH<sub>2</sub>O previo a pasar a ventilación invasiva.

## **¿EXISTE EVIDENCIA PARA EL USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA?**

En la literatura la mayor evidencia es con uso de VMNI. Dentro de los primeros grupos validados se ha encontrado en los pacientes que cursan con hipercapnia y acidosis respiratoria, se mostró en sus inicios que los pacientes que cursaban con hipercapnia y obesidad eran de los grupos en los que se validó su gran beneficio<sup>5</sup>. Las patologías que posteriormente mostraron ser beneficiados fueron los pacientes con EPOC, al compararlos contra la ventilación mecánica invasiva (VMI) se demostró mayor sobrevida y menor mortalidad; en el grupo de los pacientes cardiogénicos<sup>6</sup> se ha demostrado un gran beneficio en los pacientes que cursan con edema pulmonar y si estos cursaban con obesidad su sobrevida fue notoriamente superior. En últimas fechas se ha tornado la VMNI para el manejo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño en los que ya se cuenta con evidencia clara que este método es uno de los que muestra mayor beneficio y es el primer esbozo de un grupo de pacientes que cursan con hipertensión arterial pulmonar.

En pacientes con EPOC el uso de VMNI ha reducido la necesidad de ventilación mecánica invasiva hasta en un 67%, con reducción en la mortalidad en 29%, principalmente en pacientes con hipercapnia y acidemia con pH menor de 7,35. En aquellos pacientes con pH entre 7,35 y 7,39 e hipercapnias leves, los resultados tienen mucho menos impacto clínico<sup>7</sup>.

En otras enfermedades como asma, enfermedad fibroquística, patologías restrictivas, o enfermedades neuromusculares, los resultados son variables con estudios con metodologías que no permiten que sus conclusiones sean completamente aplicables a toda la población.

Los pacientes con patologías neuromusculares el uso de la VMNI dependerá del nivel de conciencia e integridad del sistema muscular respiratorio más que a los valores fisiológicos respiratorios. En el EAP de origen cardiogénico, los estudios aunque no son controlados muestran buenos resultados en reducción de intubación orotraqueal e incremento del gasto cardíaco. Siempre tomando en

cuenta que este grupo en particular es importante ya que no se recomienda utilizar sistemas de ventilación no invasiva de tipo binivelados, ya que producen incremento de manera significativa la mortalidad especialmente en pacientes con cardiopatía dilatada de origen isquémico, para este grupo de pacientes se recomienda utilizar CPAP exclusivamente<sup>8</sup>.

En insuficiencia respiratoria aguda de tipo hipoxémica los resultados son contradictorios, y no existe una recomendación clara para utilizar VMNI en este grupo de pacientes.

Por lo tanto el uso de la VMNI tiene ventajas cuando se compara con la VMI, entre ellas mayor comodidad, mayor seguridad y menos costos. Sin embargo, tiene también limitaciones y complicaciones propias que deben reconocerse y manejarse oportunamente para asegurar el éxito durante su aplicación. Así mismo, puede ser utilizada en el departamento de urgencias, la unidad de cuidados intensivos o una sala general.

## **PREDICTORES DE ÉXITO EN LA VENTILACIÓN NO INVASIVA<sup>9</sup>.**

Los factores que mejor predicen éxito en este sistema de ventilación son:

- a. Pacientes jóvenes.
- b. Severidad leve en el APACHE.
- c. Integridad Neurológica.
- d. Respiración coordinada con el ventilador.
- e. Pocas fugas de aire.
- f. Hipercapnia mayor de 45 mmHg (a nivel del mar).
- g. Acidosis respiratoria con pH menor de 7,35 pero mayor de 7,10.
- h. Mejoría del patrón respiratorio, frecuencia cardiaca y respiratoria, antes de las primeras dos horas de uso.
- i. Rapidez en su aplicación.
- j. Ausencia de neumonía.
- k. Equipo médico y paramédico debidamente entrenado.

### **Ventilación con BiPAP:**

Presión inspiradora entre 6 y 14 cmH<sub>2</sub>O

Presión espiratoria entre 3 y 5 cmH<sub>2</sub>O

Vt variable.

## **CONTRAINDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN NO INVASIVA**

- Paro cardíaco o paro respiratorio.
- Encefalopatía severa (Glasgow <10).
- Hemorragia de tubo digestivo alto.
- Inestabilidad hemodinámica o arritmia cardíaca
- Cirugía facial, trauma o deformidad.
- Obstrucción de la vía aérea superior.
- Imposibilidad para la cooperación del paciente.
- Imposibilidad por parte del paciente para manejar sus propias secreciones.

- Riesgo alto de broncoaspiración.

## **COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA**

Tanto en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda como crónica, la VMNI es segura y bien tolerada cuando es bien aplicada en pacientes bien seleccionados. Los problemas más comunes con la VMNI son en primera instancia locales, como excoriación facial y sensación de claustrofobia (2-18%) , irritación ocular (16%), y generalmente dolor sobre los senos paranasales. El uso de un parche protector (Duoderm) sobre el puente nasal reduce la incidencia de ulceraciones. La congestión nasal puede ser tratada con descongestionantes y esteroides tópicos, así como con combinaciones de antihistamínicos y descongestionantes orales. En pacientes que tienen máscaras nasales, un problema frecuente son las fugas bucales, por lo que se debe evitar la comunicación verbal con estos pacientes. Entre un 7 y 42% de los pacientes fallan en el protocolo de VMNI, lo cual puede reconocerse en las primeras dos horas y para lo que se debe realizar inmediatamente intubación orotraqueal. Es importante asegurarse que el equipo tiene instalado el puerto de exhalación, ya que de no ser así, habrá re-inhalación de CO<sub>2</sub> con empeoramiento de los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios. Es frecuente la sensación de distensión abdominal, es poco común con niveles de presión de soporte menores de 25 cmH<sub>2</sub>O y se presenta en menos del 5% de los casos de broncoaspiración por vómito. Está reportado el desarrollo de neumotórax ya sea por baro o volutrauma.

## **DEXMEDETOMIDINA.**

Para entender este medicamento habrá que hablar de los agonistas de los receptores Alfa 2 los cuales tienen acciones sedantes y simpaticolíticas, además de poseer una capacidad de reducir el requerimiento de anestésico, brindan una gran estabilidad cardiovascular y adrenérgica. El fármaco prototipo es la Clonidina. La Dexmedetomidina (DEX) tiene una afinidad de hasta 296 veces más como agonista Alfa2, en donde media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenil-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 adenil-ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor alfa 2 ( el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad<sup>10</sup>.

Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y 1 alfa glicoproteína ácida. El metabolismo de la DEX 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. En el humano la DEX es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del citocromo. El metabolismo de DEX se ve seriamente afectado por la insuficiencia hepática. Los pacientes con falla hepática grave a quienes se les ha administrado Dexmedetomidina, mostraron un

significativo aumento en la vida media de eliminación (7,5 frente a 2,6 horas), junto con una disminución de su aclaramiento plasmático<sup>11</sup>.

La DEX ejerce su acción hipnótico-sedante a nivel del locus ceruleus mediante su unión a receptores A2, en esta zona no se cuentan con receptores de los núcleos respiratorios por lo que no hay ninguna afinidad del fármaco para la depresión respiratoria ya que su mecanismo provoca una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina, al inhibir la liberación de noradrenalina en el locus ceruleus, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, 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<sup>12</sup>.

La sedación-analgesia, estabilización hemodinámica y ausencia de efectos respiratorios importantes, son sus cualidades principales, siendo un potente agonista alfa 2 con propiedades analgésicas sedantes y amnésicas.

La acción sobre el sistema cardiovascular de igual manera es por la estimulación de receptores A2 a nivel medular, cerebral y periféricos. . Produce una elevación inicial de la presión arterial tras la administración de dexmedetomidina probablemente al estimular receptores postsinápticos vasculares periféricos, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca es debida a la depresión simpática de origen central. La disminución de las cifras tensionales subsiguiente que sigue a la hipertensión inicial es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores alfa 2 presinápticos, mientras que también se cree pueda ser por una supresión de la descarga de los nervios simpático. No se conoce el receptor ni la localización hipotensora<sup>13</sup>.

Se ha encontrado relación con disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes, así como una disminución en la secreción de insulina por estimulación de receptores A2 en las células beta del páncreas que explica la tendencia a la hiperglucemia.

La vía de administración más usada es la intravenosa, la dosis habitual es de una dosis inicial de carga de 1 mg/Kg o 6 mg/Kg/hora durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0,2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$  por vía intravenosa. Las ampollas vienen 2 ml de clorhidrato de dexmedetomidina, a una concentración de 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , debiendo ser diluida previamente a su utilización con suero salino al 0,9% para lograr una concentración de 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Dexmedetomidina fue aprobada por la FDA norteamericana en diciembre de 1999 con la indicación de sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación mecánica en el ámbito de los Cuidados Críticos durante no más de 24 horas, usada en forma de infusión continua IV. Su precio actual en Estados Unidos es aproximadamente de 55 dólares por vial. DEX no está actualmente comercializada en ningún país de la Unión Europea.

Los efectos adversos que más frecuentemente se asocian con la administración de la DEX (dosis media empleada de 7,1 mg/Kg durante 15 horas) son hipertensión, hipotensión, náuseas, bradicardia y sequedad de boca, mientras que los pacientes del grupo placebo mostraron una incidencia reducida de estos efectos excepto el de hipertensión. En el otro estudio de fase III hubo más incidencia de hipertensión en el grupo DEX pero fue fácilmente corregible. En general, los efectos adversos de la DEX son derivados de sus propiedades como  $\alpha_2$  agonista. Por último es importante mencionar que es necesario sea aplicado a través de una bomba de infusión no siendo admisible su uso sin este método.



## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como la presencia de una presión arterial pulmonar media > 30 mm Hg en condiciones de reposo o en actividad. La definición de HAP requiere además como condición, la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm Hg.

La clasificación clínica etiológica incluye cinco grupos fundamentales los cuales se describen a continuación:

### **CLASIFICACION DE VENECIA.**

#### 1. Hipertensión arterial pulmonar

Idiopática

Familiar

Asociada con:

- a. Enfermedad de la colágena vascular
- b. Cortocircuito sistémico-pulmonar congénito
- c. Hipertensión portal
- d. Infección por VIH
- e. Drogas/toxinas
- f. Anorexígenos
- g. Otras (Enf. Tiroidea, enf por depósitos de glucógeno, enf. De Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enf. Mieloproliferativas, esplenectomía.)

Asociado con alteraciones venosas o capilares.

- a. Hemangiomas capilar pulmonar.
- b. Enfermedad veno – oclusiva pulmonar.

#### 2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiovascular izquierda.

- a. Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda.
- b. Enfermedad cardíaca valvular izquierda.

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.

- a. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- b. Neumopatía intersticial difusa.
- c. Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño.
- d. Enfermedades con hipoventilación alveolar.
- e. Exposición crónica a grandes alturas.
- f. Alteraciones del desarrollo.

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica crónica y/o embolica pulmonar

- a. Obstrucción proximal tromboembólica de arterias pulmonares.
- b. Obstrucción distal de arterias pulmonares
- c. Embolia pulmonar (trombo, tumor, huevos de parásitos, material extraño)

5. Misceláneos.

- a. Sarcoidosis, histiocitosis X, Linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante)

## JUSTIFICACION.

El uso de algún sedante durante la crisis respiratoria, se ha informado únicamente en el 41% en EUA y en un 24% en Europa. En EUA se ha utilizado una Benzodiacepina en 39% y en Europa 25%. El régimen con DEX es de solo 6% en EUA y en Europa 0%.

Los fármacos que con mayor frecuencia se han utilizado en la crisis respiratoria son:

Benzodiacepinas 33% Opioides 29%, Lorazepam 18%, Morfina 21%, Midazolam 15%, Fentanyl 8%, Propofol 7%, Dexmedetomidina 5%<sup>14</sup>.

Creemos que el bajo uso de la DEX esta relacionado mas con el hecho de ser una droga de nueva circulación, por lo que la experiencia es poca y no por efectos indeseados de la misma.

La depresión respiratoria es un factor de alta importancia a considerar en este grupo de pacientes y que se ha visto altamente relacionada con el uso de otros sedantes e inductores opioides principalmente con el uso de Fentanyl , Propofol y Midazolam, así como el uso de mas de uno de ellos pueden potenciar sus efectos y aumentar los costos.

Se ha intentando buscar el fármaco con capacidad de ofrecer, analgesia y ansiólisis con una seguridad del 100% de nula depresión respiratoria simultanea, así como buscar el efecto de **SEDACION ACTIVA** que se define como la depresión de la conciencia a nivel satisfactorio brindando una sedación eficaz y conservando una capacidad de respuesta del paciente con orientación e interacción con su entorno.

La presencia de insuficiencia respiratoria aguda es frecuente en el servicio de urgencias; y habitualmente en nuestro medio se presenta en pacientes con patología cardiopulmonar. Se puede asociar en el paciente séptico, insuficiencia renal, o síndrome de falla orgánica múltiple, lo que incrementa la morbi – mortalidad. Ya se ha demostrado que el riesgo de intubación orotraqueal en este tipo de paciente es alto. La intubación orotraqueal y los esquemas de sedación

convencional aumentan la morbilidad y el riesgo de complicaciones propias de la VMI.

Por lo anterior es de crucial importancia, la necesidad de buscar nuevas alternativas para el manejo de la crisis, con la finalidad de evitar la intubación orotraqueal.

Los pacientes con HAP que se ingresan a urgencias con falla ventricular derecha es un verdadero reto el sedarlos para una intubación orotraqueal ya que en esos momentos solo se sostienen en base al descarga adrenérgica del estrés y al interrumpirla para una intubación estos pacientes claudican por lo que se debe de considerar una maniobra de alto riesgo el intubar a un paciente con HAP, además de que el retiro de la VMI generalmente es complicada en este grupo por lo que la VNI nos exime de estos dos grandes riesgos.

Debe entenderse la importancia de la sedación en los pacientes a los cuales se le va a realizar un procedimiento, ya que el estrés, la angustia con llevan a la presentación de situaciones secundarias simples hasta experiencias de difícil control, por lo que la sedación puede prevenir y disminuir la agitación, se facilita la cooperación del paciente así como se acepta la monitorización y tolerancia al tiempo.

La sedación es definida como la disminución de la excitación nerviosa y emocional, un sedante ideal debe ser de rápida instalación, respuesta clínica predecible, fácil de ajustar dosis, y lo más importante con alta seguridad con mínimos efectos adversos.

El presente trabajo propone un estudio clínico utilizando sedación activa con el fin de facilitar la VMNI en pacientes con falla respiratoria aguda y enfermedad cardiopulmonar en donde se brinde al paciente confort disminuyendo la angustia, la agitación, dolor y la inquietud, ya que estos puntos siempre son factores que aumentan la morbi-mortalidad y mas cuando se presentan en cuadros agudos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En pacientes con enfermedad cardiopulmonar y falla respiratoria aguda la Dexmedetomidina puede ser una alternativa para controlar la crisis de insuficiencia respiratoria y así evitar la intubación orotraqueal al permitir un mejor acoplamiento a la VMNI.

### **PREGUNTA:**

¿Es realmente útil la DEX para acoplar al paciente con sedación activa e insuficiencia respiratoria aguda para iniciar la VMNI mejorando con esto parámetros ventilatorios y signos vitales, con la finalidad de evitar la intubación orotraqueal?

### **HIPOTESIS GENERAL**

La Dexmedetomidina puede mejorar los síntomas clínicos al permitir el acoplamiento de la VMNI en sujetos que cursan con insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar sin deprimir el centro respiratorio.

### **HIPOTESIS NULA:**

La Dexmedetomidina no es útil para acoplar la VMNI al sujeto con insuficiencia respiratoria y enfermedad cardiopulmonar.

### **HIPOTESIS ALTERNA:**

La Dexmedetomidina no es útil para acoplar la VMNI al sujeto con insuficiencia respiratoria y enfermedad cardiopulmonar e hipertensión pulmonar.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Valorar la eficacia para acoplar la VMNI con el uso de la Dexmedetomidina, en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda, Enfermedad Cardiopulmonar e hipertensión pulmonar.

### **PRIMARIO:**

Valorar el grado de mejoría de signos vitales y parámetros ventilatorios con Dexmedetomidina y la VMNI en falla respiratoria aguda.

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio piloto de una cohorte prospectiva

### **MATERIAL Y METODOS:**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

El presente estudio fue realizado en los Departamentos de Urgencias y Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.

Se estudiaron sujetos consecutivos con enfermedad cardiopulmonar con datos de insuficiencia respiratoria aguda e hipertensión pulmonar.

El estudio se llevó a cabo de Julio 2007 a Junio 2008.

## **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

### **Criterios de inclusión:**

Diagnostico de enfermedad cardiopulmonar con hipertensión pulmonar y criterios de insuficiencia respiratoria aguda:

- Taquipnea mayor a 30 rpm.
- Uso de músculos accesorios.
- Disociación torazo-abdominal.
- Índice de Kirby menor a 200.
- Hipercapnia mayor a 45.
- Hipoxemia menor a 50.

### **Criterios de no inclusión:**

- Glasgow menor a 11 puntos.
- Estado de choque.
- Paro cardiorrespiratorio.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Excesivas secreciones.
- Falta de cooperación del paciente.
- Riesgo alto de aspiración.

### **Criterios de interrupción:**

- Incapacidad de tolerar el sistema
- Incapacidad de mejorar los gases respiratorios
- Trabajo respiratorio persistentemente elevado (FR)
- Mal manejo de secreciones
- Inestabilidad hemodinámica
- Aparición de Arritmias graves.

## **DESCRIPCION DEL ESTUDIO.**

En orden consecutivo se hicieron las siguientes actividades:

1. Se identificó pacientes con datos de falla respiratoria aguda y diagnóstico de enfermedad cardiopulmonar con HP medido a través de Ecocardiografía trastorácica.
- 2.-Monitorizó adecuadamente al paciente (presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, saturación arterial de oxígeno, alarmas siempre encendidas).
3. Toma de gasometría arterial al ingreso.
- 4.-Infusión continua de Dexmedetomidina a 0.3 a 0.8mcg/kg/hr, mientras el sujeto estuvo en VMNI.
- 5-Colocación de mascarilla e inicio de BIPAP iniciando con IPAP entre 8 y 12 cmH<sub>2</sub>O y EPAP entre 3 y 5 cmH<sub>2</sub>O ajustando la FIO<sub>2</sub> para tener una saturación arterial de oxígeno mayor de 90%.
- 6-Registro de Signos vitales y gases arteriales al inicio y a los 30 minutos en donde se revaloro el caso y la eficacia esperada.
- 7-La VMNI se realizó con equipo Nellcar Puritan Bennett 840 Ventilator System.
- 8-Monitoreo de los signos vitales fue realizado en equipo General Electric CDA15.
- 9-Los gases arteriales fueron procesados en equipo Radiometer ABL800 Flex.
- 10-La presión sistólica de la arteria pulmonar se cuantificó mediante Ecocardiografía trastorácica y equipo Phillips SONOS 5500.



### **ASPECTOS ESTADISTICOS:**

1).- Análisis: Las variables continuas se informan en media  $\pm$  desviación estándar, las nominales en frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba t pareada para la diferencia pre y posterior a dexmedetomidina. Una  $p < 0.05$  fue considerada con significación estadística.

### **RECURSOS Y FACTIBILIDAD:**

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, a través de los departamentos mencionados, cuenta con los recursos necesarios para la implementación del estudio, materiales, logísticos y médicos necesarios.

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

- 1).- Cada uno de los pacientes y familiares acompañantes fue informado sobre la gravedad del cuadro y sobre el intento en evitar la intubación orotraqueal.
- 2).- Se recabo carta de consentimiento informado para el procedimiento de VMNI.
- 3).- La toma de las muestras no representa un riesgo para el paciente, así como la gasometría arterial es un procedimiento imperativo en este tipo de pacientes

## **RESULTADOS:**

Estudiamos 31 sujetos con enfermedad cardiopulmonar, 8 hombres y 23 mujeres.

Las entidades estudiadas fueron:

La edad del grupo estudiado:  $59 \pm 17$  años. La presión arterial pulmonar sistólica (PAP-s)  $74.94 \pm 23.6$  mmHg. La dosis de infusión promedio del fármaco en el grupo fue de  $0.63 \pm 0.14$  mg/ml/kg, tiempo de respuesta al medicamento  $20.13 \pm 3.70$  minutos, tiempo con VMNI  $19.13 \pm 16.70$  hrs.

Las patologías que se estudiaron fueron

1.- EPOC+ Cor pulmonale; 10 pacientes, 4 hombres y 6 mujeres, de los cuales 4 de ellos acudieron por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), 4 por tromboembolia pulmonar (TEP) y 2 por insuficiencia cardiaca compensada sintomática (IC).

2.- Cardiopatía congénita e Hipertensión arterial pulmonar (HAP); 6 pacientes, 4 mujeres y 2 hombres, 3 de ellos con Diagnóstico de NAC, 2 por IC y 1 con TEP.

3.- Sx de Obesidad hipoventilación + Cor pulmonare; 6 pacientes 5 mujeres 1 hombre de los cuales 3 con diagnóstico de NAC 2 con TEP y 1 con ICC.

4.- Cardiopatía reumática inactiva (CRI) + HAP: 3 pacientes siendo 3 mujeres 1 con NAC 1 TEP y 1 IC.

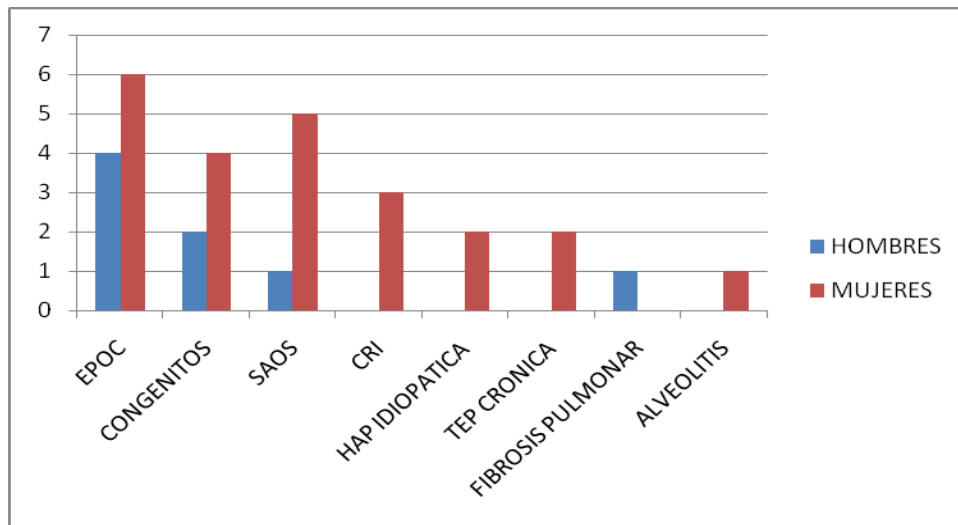
5.- Hipertensión arterial pulmonar primaria: 2 pacientes ambas mujeres con diagnóstico de IC.

6.- TEP crónica: 2 pacientes mujeres, ambas con IC.

7.- Alveolitis alérgica+ HAP: 1 paciente del sexo femenino con diagnóstico de NAC.

8.- Fibrosis pulmonar + Cor pulmonale: 1 paciente masculino con diagnóstico de IC.

## **PATOLOGIAS ESTUDIADAS:**



Los parámetros gasométricos previo a la infusión de la DEX fueron: Presión parcial de oxígeno de  $57.09 \pm 15.92$ , presión parcial del bióxido de carbono de  $40.44 \pm 12.03$ , saturación arterial de oxígeno  $79.19 \pm 11$ , saturación venosa de oxígeno  $52.19 \pm 5.37$ , pH de  $7.38 \pm 0.11$ , relación  $PAO_2 / FiO_2$   $215.84 \pm 43.83$

Los parámetros hemodinámicos previo a la DEX fueron: presión arterial sistémica media  $82.42 \pm 12.7$  mmHg. La frecuencia cardiaca inicial de  $126.6 \pm 14.9$  Lat/min. Frecuencia respiratoria  $35.29 \pm 6.51$  Resp/min.

Posterior a la infusión con DEX hubo mejoría en:  $PaO_2$  con una elevación de  $116 \pm 57$ , saturación venosa con incremento de  $89.26 \pm 15.82$ , saturación venosa a  $65.23 \pm 6.71$ , relación  $PAO_2 / FiO_2$  a  $250.03 \pm 51.78$  y con disminuciones significativas en la medias de la frecuencia cardiaca de  $77.16 \pm 8.55$ , frecuencia respiratoria  $19.42 \pm 4.06$ , presión arterial media a  $71.90 \pm 9.60$ .

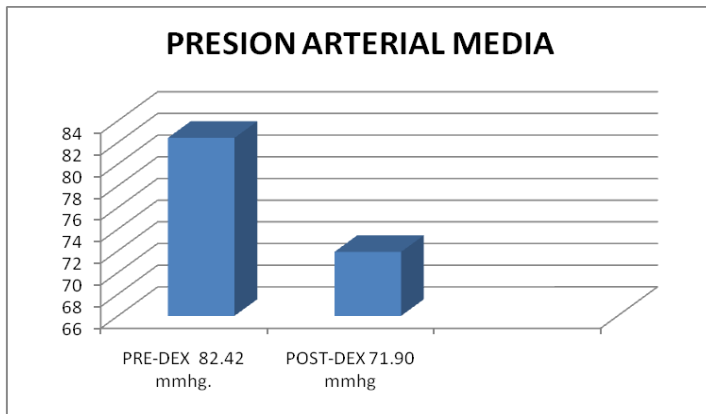
Los valores pre y post-administración de DEX se muestran en la Tabla I y en las Figuras 1-7. 27 (87%) de los pacientes tuvieron una adecuada respuesta y no requirieron de VMI; 4 (12.9%) requirieron de VMI, y 1 (3.23%) falleció por causa ajenas al medicamento en estudio.

Tabla I. Comportamiento del intercambio gaseoso, hemodinámico y funcional pre y post-administración de la dexmedetomidina

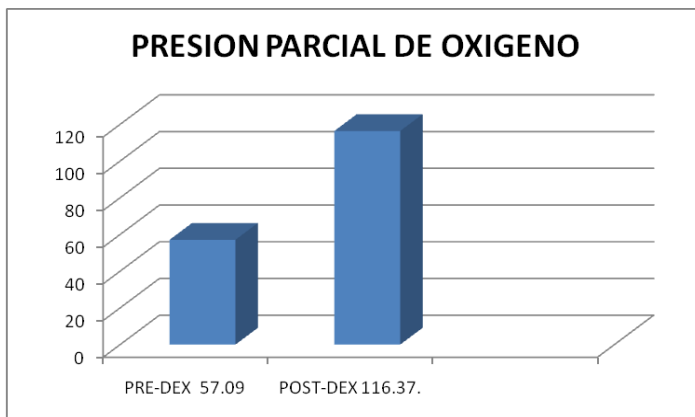
<b>Variable</b>	<b>Pre- Dexmedetomidina (n=31)</b>	<b>Post- Dexmedetomidina (n=31)</b>	<b>P&lt;</b>
<b>Ph</b>	<b>7.38 ± 0.11</b>	<b>7.42 ± 0.02</b>	<b>0.069</b>
<b>PaO<sub>2</sub>, mmHg</b>	<b>57.09 ± 15.92</b>	<b>116.37 ± 57.61</b>	<b>0.000</b>
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	<b>40.44 ± 12.03</b>	<b>37.52 ± 7.90</b>	<b>0.194</b>
<b>SaO<sub>2</sub>, %</b>	<b>78.19 ± 11</b>	<b>89.26 ± 15.82</b>	<b>0.000</b>
<b>SVO<sub>2</sub>, %</b>	<b>53.19 ± 5.37</b>	<b>65.23 ± 6.71</b>	<b>0.000</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	<b>215.84 ± 43.83</b>	<b>250.03 ± 51.78</b>	<b>0.001</b>
<b>PAS-m, mmHg</b>	<b>82.42 ± 12.77</b>	<b>71.90 ± 9.60</b>	<b>0.000</b>
<b>SAS</b>	<b>1.68 ± 0.48</b>	<b>3 ± 0</b>	<b>0.000</b>
<b>FC Lt/min</b>	<b>125.61 ± 14.91</b>	<b>77.16 ± 8.55</b>	<b>0.000</b>
<b>FR, Respiraciones /min.</b>	<b>35.29 ± 6.51</b>	<b>19.42 ± 4.06</b>	<b>0.000</b>

FR: Frecuencia respiratoria. FC: Frecuencia cardiaca PAS-m: Presión arterial media sistémica. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Índice de Kirby. SVO<sub>2</sub>%: Saturación venosa de oxígeno. SaO<sub>2</sub>% saturación arterial de oxígeno. PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de CO<sub>2</sub>. PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno, pH potencial de Hidrogeno; SAS:

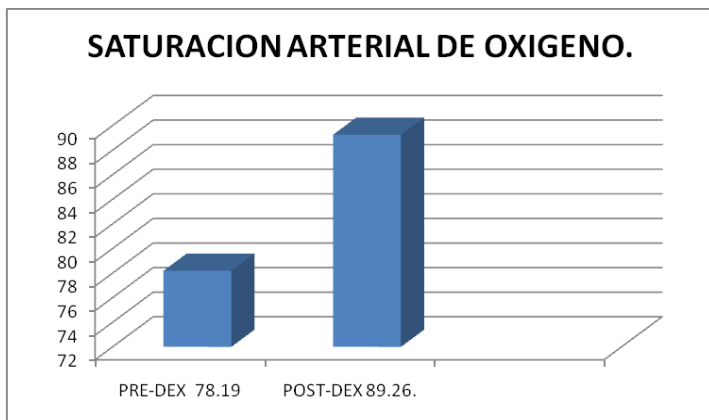
**Figura 1.** Comportamiento de la presión arterial media en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina.



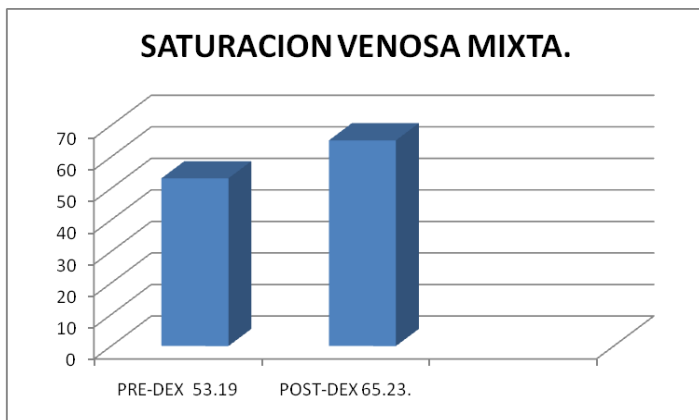
**Figura 2.** Comportamiento de la presión parcial de Oxígeno en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina



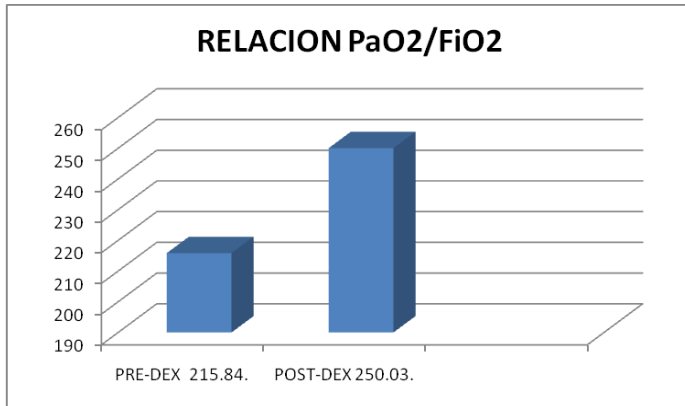
**Figura 3.** Comportamiento de la saturación arterial de oxígeno en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina



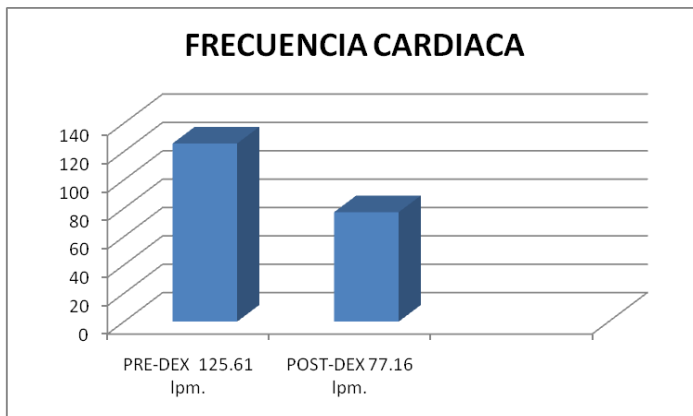
**Figura 4.** Comportamiento de la saturación venosa mixta en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina



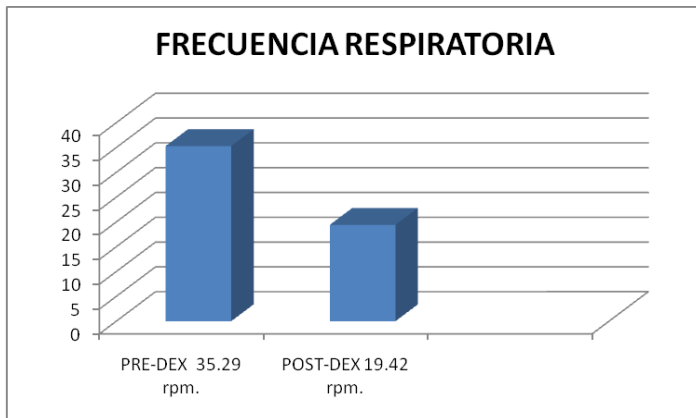
**Figura 5.** Comportamiento de la relación  $PaO_2/FiO_2$  en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina



**Figura 6.** Comportamiento de la frecuencia cardiaca en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina



**Figura 7.** Comportamiento de la frecuencia respiratoria en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda y Dexmedetomidina





## **DISCUSION.**

El objetivo del trabajo en determinar si la DEX podía facilitar el acoplamiento de la VMNI en sujetos con insuficiencia respiratoria e HP se ha cumplido. De los sujetos estudiados se obtuvo una efectividad del 87%, obteniendo una mejoría en la presión parcial de oxígeno, saturaciones venosas y arteriales así como una mejoría significativa en la frecuencia cardiaca, respiratoria, además de que facilito la buena adaptación tanto en el trabajo ventilatorio, como en la colocación de los dispositivos (faciales, naso-bucal) para la aplicación de la VMNI, y la tolerancia necesaria para una adecuada ventilación – oxigenación del paciente.

Por otro lado se observó una disminución de presión arterial media, de la cual no podemos concluir si este efecto es debido por si solo a los efectos de la droga, a la presión positiva de la VMNI o por ambas, por lo que una de nuestras sugerencias es de profundizar en este punto en estudios posteriores.

Con estos resultados se puede observar que la aplicación en infusión continua de DEX a las dosis que se recomiendan en la bibliografía es segura, llevando al paciente a un estado de tranquilidad y cooperación con una adecuada interacción con los dispositivos de VMNI y con el gran beneficio de producir depresión respiratoria, disminuyendo así los riesgos de la intubación orotraqueal.

En resumen, la técnica llevada a cabo es novedosa y con un margen de seguridad amplia que muestra el beneficio de disminuir el riesgo de requerir de ventilación invasiva, adecuándose de una manera efectiva y haciéndolo mas fácil para la adaptación y tolerancia del paciente hacia la interacción con los ventiladores no invasivos y sus dispositivos disminuyendo la ansiedad, angustia y dolor, con lo cual se ve reflejado por mejoría hemodinámica, clínica y funcional.

## **CONCLUSIÓN:**

La Dexmedetomidina es un fármaco que permitió la adaptación de los sujetos con insuficiencia respiratoria aguda e hipertensión pulmonar a la ventilación mecánica no invasiva.

El efecto clínico, hemodinámico y funcional parecen estar relacionados a la VMNI secundario a la adaptación con la Dexmedetomidina.

La respuesta observada de la disminución de la presión arterial requiere mayor estudio.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1.- Mehta S. and Hill N. State of the Art: Noninvasive Ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:540-577.

2.- Mehta S, Hill NS. Noninvasive Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:540-77.

3.-Girault C, Richard JC, Charon V. Comparative physiologic effects of noninvasive assisted-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Chest. 1997;111:1639-48.

4.-Liesching T, Kwok H, Hill N. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. Chest. 2003;124:669-713.

5- Girault C, Richard JC, Charon V. Comparative physiologic effects of noninvasive assisted-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Chest. 1997;111:1639-48.

6. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C. Noninvasive pressure support ventilation with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. Intensive Care Med. 1999;25:21-8

7. - Plant P, Owen J Elliott M. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2000;355:1931-5.

8. - Wysocki M. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: better than continuous positive airway pressure? Intensive Care Med. 1999;25:1-2.

9.-Liesching T, Kwok H, Hill N. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2003;124:669-713.

10.- Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature* 1987; 325:445-447.

11-Bhana N, Goa KL, McClellan JM. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-268.

12-Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-886.

13- 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.

14- John W. Devlin, PharmD, FCCM, FCCP; Stefano Nava. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Critical Care* October 2007; 35: 187-208.