



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

**“DEXMEDETOMIDINA Vs MIDAZOLAM COMO COADYUVANTE EN
EL MANEJO ANESTÉSICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE MIEMBROS PÉLVICOS”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. EDGAR JIMÉNEZ SÁNCHEZ

ASESORES DE TESIS:
DRA. MARÍA DEL PILAR GUEVARA ORTIGOZA
DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA
DR. GUILLERMO SORIANO PARRA

MÉXICO D. F. 2008

DR. JESÚS ARENAS OZUNA

Jefe de la División de Educación en Salud

DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesiología (UNAM)

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DR. EDGAR JIMÉNEZ SÁNCHEZ.

Residente en Formación de Tercer Año en la Especialidad de Anestesiología de la

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de. Registro: R-2008-3504-5.

ÍNDICE

Índice	3
Resumen	4
Introducción	6
Antecedentes y Marco Teórico	7
Material y Método	26
Resultados	30
Discusión	43
Conclusión	46
Bibliografía	47
Anexos	49

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La sedación es parte integral del manejo perioperatorio anestésico de los pacientes pediátricos. Se ha propuesto para este uso a la Dexmedetomidina en procedimientos no invasivos fuera del quirófano, medicina crítica y anestesia general; así como al Midazolam actualmente el gold estándar de la sedación en anestesia pediátrica.

OBJETIVO: Medir el grado de sedación comparando Dexmedetomidina con Midazolam en infusión continua en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica de miembros pélvicos bajo anestesia regional.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio cuasiexperimental, comparativo, observacional, prospectivo y longitudinal a 70 pacientes pediátricos con ASA 1 y 2, sometidos a cirugía ortopédica bajo sedación y bloqueo regional. Los esquemas de sedación se distribuyeron en: Grupo 1: Dexmedetomidina dosis de impregnación de 0.5mcg/Kg y mantenimiento en infusión continua a 0.25mcg/Kg/hr, y Grupo 2: Midazolam dosis de impregnación de 50 mcg/Kg y mantenimiento a 0.25mg/Kg/hr. Se midió el efecto sedante y hemodinámico de ambos medicamentos.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias respecto a cambios hemodinámicos entre ambos grupos. No así en la profundidad y duración de la sedación posterior a la administración de la dosis de impregnación, al final de la cirugía y al ingreso a la Unidad de cuidados postanestésicos.

CONCLUSIONES: La Dexmedetomidina ofrece ventajas de sedación en profundidad y duración, optima para el manejo coadyuvante de sedación en el manejo de bloqueo regional en el paciente pediátrico hospitalizado.

PALABRAS CLAVE: Dexmedetomidina, Midazolam, Anestesia pediátrica, Sedación, Bloqueo Regional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sedation is integral part of the perioperative anesthetic handling in pediatric patients. Dexmedetomidine has been purposed for this use in noninvasive outside procedures, critical medicine and general anesthesia; as well as Midazolam, at the moment the gold standard of the sedation in pediatric anesthesia.

OBJECTIVE: To measure the sedative degree obtained with the administration of Dexmedetomidine compared with Midazolam in continuous infusion, for anesthetic handling of pediatric patients listed for orthopedic surgery of pelvic members under regional anesthesia.

MATERIAL AND METHOD: A cuasi-experimental, comparative, observational, prospective and longitudinal study was conducted to 70 pediatric patients with ASA 1 and 2, listed for orthopedic surgery under sedation and regional blockade. They were distributed for sedation in: Group 1: Dexmedetomidine, impregnating dose of 0.5mcg/Kg and maintenance in continuous infusion to 0.25mcg/Kg/hr, and Group 2: Midazolam, impregnating dose of 50mcg/Kg and maintenance in continuous infusion to 0.25mg/Kg/hr. The sedative and hemodynamic effect of both medicines was measured.

RESULTS: There were not differences about hemodynamic changes between both groups. But there was in deep and duration after impregnation dose, at the end of surgery and the income of the postanesthetic care unit.

CONCLUSION: Dexmedetomidine offers vantages in deep and duration of sedative degree, optimal for coadjutant management in pediatric orthopedic surgery under regional blockade.

KEYWORDS: Dexmedetomidine, Midazolam, Pediatric anesthesia, Sedation, Regional blockade.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, a nivel mundial se han establecido diversos conceptos en anestesiología tales como sedación consciente y sedo-analgesia, los cuales ponen en evidencia la evaluación de conocimientos profundos acerca la farmacología de agentes analgésicos, así mismo de los procesos fisiopatológicos que implica el daño quirúrgico tisular.^(24,25,35,36)

La ansiedad infantil tiene muchos componentes que intervienen en el proceso perioperatorio; la separación del núcleo familiar, miedo al acto quirúrgico y más aun; el probable dolor que se resultara como consecuencia.⁽⁴⁵⁾

El dolor, síntoma que ha sido durante mucho tiempo poco reconocido y frecuentemente infravalorado, basándose en mitos como que el niño no sentía dolor y si lo sentía no era capaz de recordarlo.^(13,30) Este falso concepto, unido a la imposibilidad del pequeño para manifestar la magnitud de su dolor y la escasa capacidad del personal médico para interpretarlo ha conducido a que los pacientes pediátricos reciban menor analgesia durante eventos quirúrgicos. Hay una serie de procedimientos invasivos, diagnósticos y/o terapéuticos, que precisan de una correcta sedación además de analgesia para conseguir alivio del dolor y la ansiedad del niño, minimizar la respuesta psicológica negativa y garantizar la realización de la técnica.^(14,15,18,30)

El Midazolam, droga ansiolítica, es el medicamento más frecuentemente administrado para medicación preanestésica en niños en cirugías programadas ^(6,30). Posee efectos benéficos (amnesia, reducción del vomito, rápida acción y duración limitada) aunque tiene efectos colaterales, tales como: alteraciones cognitivas, alteraciones de la conducta a largo plazo, así como depresión respiratoria. ^(1,7,13,19,32)

Sin embargo, nuevas drogas como los alfa-2 agonistas, se han probado en estudios previos como alternativas para la medicación prequirúrgica en anestesia pediátrica para inducir sedación y ansiolisis con mayores ventajas que las benzodiazepinas. La Clonidina y Dexmedetomidina han sido reportadas como útiles por sus propiedades sedantes y analgésicas, además de ansiolisis para este último, sin efectos colaterales como la depresión respiratoria, entre otros efectos. ^(2-4,6,15,19,40).

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

ANSIEDAD INFANTIL PERIOPERATORIA

Los factores que desencadenan la ansiedad perioperatoria incluyen: separación de la familia, anticipación de dolor postoperatorio, miedo por lo desconocido, incapacidad y pérdida de la independencia, miedo a la muerte, aunado al procedimiento quirúrgico se generan grandes niveles de ansiedad. Lo anterior cobra relevancia de alta importancia para la anestesiología pediátrica. ^(3,5,8,10,45)

Relación de Ansiedad y Dolor en el paciente pediátrico

El Dolor se define como: una sensación desagradable y experiencia emocional asociada con daño actual o potencial al tejido. Es una sensación, un fenómeno subjetivo, que sólo existe cuando es registrado en la conciencia. Varía de acuerdo a cada persona y también puede ser diferente en una misma persona en distinto momento. ^(3,8,10,43) Es el síntoma más frecuente en el niño, el cual tiene un impacto importante como componente de la ansiedad involucrada en el perioperatorio de este grupo etario, se le debe valorar: localización, irradiación o propagación, presentación cronológica, fenómenos que lo atenúan o calman, así como las causas que lo exacerbaban y síntomas que lo acompañan. ⁽⁴³⁾.

En el curso del período neonatal ha permitido desarrollar el mito de que los lactantes y los niños pequeños no percibían el dolor de la misma manera que los adultos y que la utilización de medicamentos anestésicos o analgésicos los exponían a un cierto número de efectos indeseables o de complicaciones. Además de que dichos temas no aparecen en los textos tradicionales de estas especialidades. ^(3,8,43)

Para la anestesiología y la comunidad médica recientemente ha sido un área de interés, debido a la confusión originada por rápida recuperación de los niños ante los eventos traumáticos o quirúrgicos en pocos días, aún cuando el dolor no haya sido bien manejado, igualmente sobreviven y van a casa dando por hecho que el dolor en el paciente es inevitable y forma parte de su enfermedad y tratamiento. ^(8,10)

Hoy es aceptado por razones fisiológicas, morales, humanitarias y éticas que el dolor debe ser controlado de manera segura y efectiva independientemente de su edad, madurez o severidad de la enfermedad ya que un mal manejo podría provocar trastornos de la personalidad asociados a estados de ansiedad llegando a ser severos en algunos casos a futuro. ^(10,43)

Fisiología del dolor

El daño tisular asociado a lesión quirúrgica a menudo produce hiperalgesia, como respuesta exagerada a estimulación nociva y respuesta espontánea al dolor por sensibilización periférica y central. Lo anterior se basa en el concepto de cambios en la función neuronal a nivel central, y a nivel periférico detectado por fibras C y A- δ . ^(5,24,25,43)

Interviniendo liberación de aminoácidos excitadores (aspartato y glutamato), que estimulan receptores de los nervios periféricos que transmiten el estímulo a los ganglios de la raíz dorsal de la médula; donde la información es procesada para ser enviada hacia el sistema nervioso central a través de dos vías: La espinotalámica que cruza al lado contrario de la médula por la comisura del asta anterior y asciende por los cordones anteriores y laterales hasta el tálamo. La vía espinoreticular, asciende en posición antero-interna al fascículo espinotalámico lateral. El tálamo y la sustancia reticular hacen sinapsis con la corteza parietal en los centros somatosensoriales primarios, localizados en la región pre y postrolándica, que modifican la intensidad del dolor además de enviar estímulos

inhibitorios vía aminérgica y opioide, a las astas posteriores de la médula donde se liberan sustancias inhibitorias. ^(26,43)

La acción de fármacos agonistas de los receptores de aspartato y glutamato, al unirse a sus receptores, producen hiperalgesia. Sus antagonistas disminuyen la percepción del estímulo doloroso a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas, que envían los estímulos a los ganglios posteriores de la médula, posteriormente a la sustancia gris de la médula, el estímulo es transmitido al sistema nervioso central. Del tálamo y sustancia reticular, el estímulo es enviado a la corteza cerebral, al lóbulo parietal y a la zona somatosensitiva primaria, esta última envía respuestas inhibitorias descendentes hacia las astas posteriores de la médula a través de la vía opioide y aminérgica. En la práctica clínica, recientemente se han usado estos antagonistas por su selectividad para producir sedación, analgesia y ansiolisis, reduciendo los requerimientos de analgésicos y anestésicos. ^(26,34,43)

Evaluación de la ansiedad en el paciente pediátrico

En el paciente pediátrico ha sido un tema difícil por las características propias, lo que ha llevado a la producción de múltiples herramientas de medición de acuerdo a grupos etarios

- 1) Neonatos (0-1 mes) signos conductuales y fisiológicos de sufrimiento.
- 2) Infantes (1 mes-3 años) Signos fisiológicos y conductuales de sufrimiento,
- 3) Preescolares (3-7 años) Signos fisiológicos y conductuales de sufrimiento más auto reporte verbal y
- 4) Escolares (7 años en adelante) Auto reporte.

La mayoría de las escalas analógicas, son imprácticas, complicadas y consumen mucho tiempo. Éstas escalas implican factores cognitivos,

fisiológicos, sensoriales, conductuales, afectivos, socioculturales y ambientales. ^(13,38,43) Se han desarrollado tres tipos de medidas, como son: 1) la auto-evaluación y 2) las medidas de comportamiento; lo que el niño hace en respuesta a la ansiedad. ^(26,32)

SEDACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

La palabra sedación se deriva del latín *sedatus* "tranquilo o sosegado" y en la actualidad se emplea para referirse a un estado farmacológico caracterizado por ansiolisis, amnesia, sedación e hipnosis, producida por la administración de Benzodiacepinas e Hipnosedantes, de manera individual o en combinación con Analgésicos Opioides, Neurolépticos y Agonistas alfa-2 para complementar las técnicas de anestesia regional o local o simplemente tolerar la intubación traqueal y la ventilación mecánica, con la intención de proporcionar un equilibrio entre la comodidad y la seguridad del paciente, con los mínimos efectos hemodinámicos. ^(24,25,30)

La American Society of Anesthesiology define "Sedación consciente" como "un nivel de conciencia levemente deprimido que mantiene la capacidad del paciente para conservar una vía aérea permeable y responder en forma apropiada a la estimulación física e instrucciones verbales". Diferenciándola de la "sedación profunda o inconsciente" definida como "un estado controlado de inconsciencia, acompañado de pérdida parcial de reflejos protectores de la vía aérea, incluyendo la incapacidad para responder con un propósito a instrucciones verbales, producido por métodos farmacológicos, solos o combinados". ^(26,30)

Scamman describió los elementos claves de la sedación consciente como: 1) sedación sin riesgo, que requiere la comunicación con el paciente, la monitorización y la disponibilidad de un equipo de reanimación para situaciones de urgencia; 2) alivio de la ansiedad, amnesia y reducción de los estímulos desagradables (ruidos, frío) en el ambiente que rodea al paciente, y 3) alivio del dolor, mediante la administración de anestésicos locales y narcóticos. ^(13,32,42,48)

Los objetivos de la sedación consciente son: ansiolisis, sedación, hipnosis, conservar la estabilidad cardiorrespiratoria, mejorar las condiciones quirúrgicas, aumentar la comodidad del paciente y evitar el recuerdo de acontecimientos desagradables, adicionalmente proveer analgesia. El grado de preparación y vigilancia para la sedación consciente debe ser idéntico que el empleado para la anestesia general. ^(26,42)

La mayor parte de las acciones farmacológicas de los agentes empleados en la sedación consciente e inconsciente, se desarrollan en el SNC y tienen su origen en una interacción de las moléculas de los fármacos con las membranas celulares. Se sabe que los receptores proteínicos específicos (receptor del GABA, del NMDA y receptores opioides), interactúan con los fármacos, modificando el flujo a través de los canales y bombas iónicas (sodio, potasio, calcio, cloro y magnesio). Los receptores son proteínas especializadas que contienen lugares estereoespecíficos que se unen a moléculas de señalización específicas, lo que inicia una cascada de procesos bioquímicos y desencadenan una señal transmembrana con cambios de voltaje, que modifican el comportamiento de la célula (Las

moléculas de señalización endógenas son denominadas neurotransmisores, y las exógenas fármaco).^(1,7,13,32)

Esquemas de Sedación

Los esquemas manuales se basan en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos para sedación toman en cuenta conocimientos habituales para Anestesiología los cuales implican un efecto clínico conocido para un fármaco determinado, tales como: una dosis de carga o impregnación, calculada de acuerdo a la Concentración Plasmática deseada (mcg/ml), por el Volumen de distribución aparente del fármaco (L/kg), lo que da como resultado la clásica dosis "bolo" por kilogramo de peso. Posteriormente se calcula la dosis de infusión para el mantenimiento del efecto clínico, en este caso la sedación, tomando como base la Concentración plasmática deseada (mcg/ml) por el Aclaramiento o Disminución del fármaco del organismo (ml/kg/minuto) a través de los diferentes mecanismos de metabolismo y eliminación, que sirve de base para calcular la cantidad de fármaco que debe administrarse mediante una infusión continua, para alcanzar y mantener un nivel plasmático estable del fármaco durante el tiempo requerido evitando las oscilaciones y la acumulación.^(19,20,47)

Dentro del grupo de fármacos más empleados en la actualidad para las técnicas de sedación consciente destaca la asociación de hipnosedantes como Midazolam o Propofol con los analgésicos opioides Fentanilo y Alfentanilo.⁽⁴⁷⁾

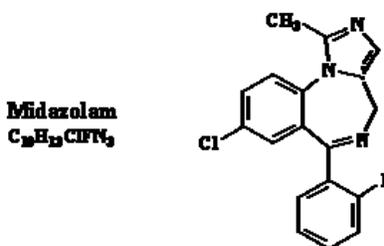
BENZODIACEPINAS

Las Benzodiazepinas ocupan un lugar importante en la práctica clínica. A medida que se han desarrollado nuevos derivados benzodiazepínicos para administración intravenosa y con un perfil más cercano a los anestésicos intravenosos clásicos, la administración de benzodiazepinas como constituyentes o coadyuvantes de la sedación y la anestesia es práctica habitual hoy día. ^(1,7)

Farmacocinética y Farmacodinamia

Tienen una estructura básica común, el núcleo 1-4 benzodiazepina, con acciones farmacológicas similares, ya que producen sedación, ansiolisis, amnesia, hipnosis, relajación muscular central y efecto anticonvulsivante dependiente de la dosis, además de poseer efecto techo. ^(1,7,32). Las más empleadas en clínica son: Midazolam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam. Son sustancias liposolubles que cristalizan con facilidad, tienen carácter básico y se alteran con la luz. Tienen actividad farmacológica sobre el SNC. ^(7,32). Se clasifican según la duración de acción y la vida media de eliminación (o de sus metabolitos) de más de 24 horas (Diazepam y Flunitrazepam), de acción intermedia cuya vida media va de 6 a 24 horas (Lorazepam) y las de acción corta cuya vida media es inferior a 5 horas (Midazolam y Triazolam). ^(7,32,35,40)

Midazolam



La última Benzodiazepina introducida en clínica y la que más se utiliza en anestesia es el Midazolam, que tiene la peculiaridad de que su estructura se modifica con el pH. Con un pH inferior a 4 es hidrosoluble y al pH fisiológico (7.4) se convierte en altamente liposoluble, que atraviesa fácilmente las membranas. Esta característica hace que el Midazolam llegue al SNC con la misma facilidad que el resto de las benzodiazepinas, pero que pueda administrarse con más facilidad y predictibilidad de absorción por múltiples vías dada su presentación hidrosoluble. ^(7,32)

Mecanismo de acción:

Favorecen la apertura del canal de cloro, sobre el receptor GABA del SNC, hiperpolarizando la membrana celular volviéndola más resistente a la estimulación neuronal e incrementando el tono inhibitor del GABA. ^(32,40)

El Midazolam es el doble de potente que el Diacepam, cruza la barrera hematoencefálica para alcanzar al SNC de forma más rápida y precisa, mostrando sus efectos entre 1 y 3 minutos después de la administración IV.

El metabolismo se produce por oxidación hepática metabolito de baja actividad (4-hidroxiimidazolam), con efectos similares al Midazolam con una vida media corta y por lo tanto, sin repercusiones clínicas. Su vida media de eliminación es cercana a 4-6 horas, generalmente por vía renal. La absorción es segura, por lo que puede administrarse por vía oral, nasal, intramuscular, intravenosa e incluso peridural. La dosis recomendada varía desde 25-200 mcg/kg IV, y hasta 300-400 mcg/ kg vía oral y nasal. Con una correlación entre el efecto clínico y la concentración plasmática menos definida para el Midazolam y más definida para el Dlacepam y el Flunitracepam. ^(32,47)

Acciones a diferentes niveles:

Acciones antinociceptivas, hipnótico-sedantes, anestésicas: Dependen del número de receptores ocupados; el 20% produce efecto amnésico, del 30 a 50% produce sedación y por arriba del 50% produce hipnosis, relajación muscular y efecto anticonvulsivante, disminuye la tasa metabólica cerebral y el flujo sanguíneo cerebral en 25-50%, sin modificar la presión intracraneal.

Acciones Cardiovasculares: No tiene efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica y la poscarga, produce reducción del tono simpático y vasodilatación con disminución ligera del gasto cardiaco, sin cambios en frecuencia; disminuye el consumo miocárdico de oxígeno, mantiene la autorregulación coronaria. Asociadas a opioides potencian los efectos cardiovasculares debido a la disminución del tono simpático dependiente de la dosis y que exacerbaría los efectos de los opioides. Los cambios hemodinámicos pueden agravarse en

pacientes hipovolémicos o con baja reserva cardiovascular, si se administran en forma rápida, en una dosis alta o combinados con narcóticos. ^(35,40,47)

Acciones Respiratorias: Deprimen la respuesta ventilatoria al CO₂ y a la hipoxia. Por lo tanto, pueden causar hipercapnia e hipoxia, obstrucción de la vía aérea y apnea. La depresión respiratoria se exagera con opioides, en pacientes ancianos, pacientes con apnea del sueño, neumopatía o debilitados. En el paciente asmático, son benéficas para disminuir la ansiedad pero no mitigan la reactividad bronquial. ^(13,32,40)

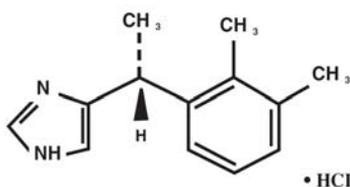
Otras Acciones: Tienen un efecto relajante muscular central por inhibición de los reflejos polisinápticos a nivel supraespinal y también por inhibición medular. Carecen de efectos sobre la placa neuromuscular, nivel oftálmico, hepático, glandular, intestinal o renal en forma directa, pueden interactuar con múltiples medicamentos y su empleo en la práctica obstétrica debe ser en forma cautelosa ya que atraviesan la barrera placentaria. ⁽⁴⁰⁾

AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS:

Los receptores alfa-2 adrenérgicos (α_2 -AR), se encuentran en diferentes células humanas, de nuestro interés a nivel de sistema nervioso periférico como central, además de las plaquetas, sistema vascular, entre otros. La mayor cantidad de los α_2 -AR se encuentran en el *locus ceruleo* a nivel cerebral. ^(4,21) No tienen afinidad por los receptores beta adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides tipo mu y delta, GABA y benzodiazepínicos. ^(8,14,23)

Dexmedetomidina

La Dexmedetomidina es un derivado imidazólico, de carácter lipofílico, es un potente agonista alfa 2-adrenérgico, de afinidad ocho veces mayor por los receptores alfa-2 adrenérgicos que la Clonidina. ⁽²³⁾



Dexmedetomidina

Farmacocinética y Farmacodinamia

Tiene una tasa de unión a proteínas plasmáticas de 94% (seroalbúmina y α 1-glicoproteína ácida), una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas, aclaramiento plasmático de 0.7 a 0.9 L/Kg/hs y volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 L/Kg y su eliminación depende del flujo sanguíneo hepático. Su metabolismo implica biotransformación hepática en una primera fase: la Hidroxilación y en una segunda fase la conjugación con ácido glucurónico y la N-metilación. ^(18,23,24)

Sus metabolitos son principalmente glucoronidos sin acción farmacológica demostrada, lo cual lo hace un medicamento óptimo para su aplicación clínica, ya que inclusive en insuficiencia renal su eliminación es prácticamente idéntica a la del paciente sano.

^(14,16,19,24)

Su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica, indica absorción hacia el líquido cefalorraquídeo rápida, sugiriendo un modelo farmacocinético de absorción bifásica, con un retraso de 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial. En el área obstétrica se ha observado que a las 2 horas de la administración de una dosis epidural, se encuentran concentraciones plasmáticas de un 12.5% en la circulación fetal, mientras que el 48.1% se encuentra en la placenta y el resto en la circulación materna ^(4,8,23) Administrada 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 ^(14,16,23,27).

Mecanismo de acción

La Dexmedetomidina a dosis de 0.25-1 mcg/kg de peso, con una concentración plasmática mínima de 0.6 ng/ml, proporciona sedación, hipnosis y analgesia. Su sitio de acción es sobre todos los receptores α_2 -AR tanto periféricos como a nivel central, siendo a nivel de cerebelo en la estructura denominada “locus ceruleus”, el que alberga más cantidad de dichos receptores, el cual disminuye de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc, que provoca una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina en la vía ascendente hacia el córtex, así como de la serotoninérgica, ambas asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño. Cabe aclarar que no afecta otras estructuras

cerebrales como el bulbo, por lo cual no se produce depresión respiratoria tras su administración, inclusive a dosis mayores. ^(8,23,27,36,42)

Los agonistas α_2 -AR, son usados como analgésicos y sedantes; con acción en el núcleo del rafe magno, localizado en la región rostroventromedial de la médula, considerados una importante fuente de control descendente de las neuronas receptoras espinales del dolor.⁽¹⁷⁾

Su acción analgésica se debe a inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores α_2 -AR. A continuación se describirán con mayor detalle las acciones del medicamento a nivel corporal. ^(2,8,11,17,40)

Acciones a diferentes niveles:

Acción hipnótico-sedantes, antinociceptiva y anestésicas: Su administración sistémica produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal solo determina una acción antinociceptiva. ^(10,13,17) Disminuye los requerimientos de otros fármacos, así mismo se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los α_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, efecto que es suprimido si se inhibe la síntesis del óxido nítrico. No se ha encontrado que los receptores imidazolínicos estén implicados en las acciones anestésicas de Dexmedetomidina. ^(20,21-23,27-20)

Acciones cardiovasculares: Inicialmente la estimulación de receptores α_2 -AR postsinápticos a nivel medular, cerebral y vasculares periféricos, provocan el ascenso de

presión arterial. Seguido de un descenso de la frecuencia cardíaca por estimulación de los barorreceptores, y reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca es debida a una depresión simpática de origen central, dejando el tono vagal sin oposición. Además se observará un efecto vagomimético directo (efecto parasimpáticos sobre los receptores α_2 en los núcleos dorsal del vago y del tracto solitario). La hipotensión que sigue a la hipertensión inicial es atribuida a su acción vascular periférica, por la estimulación de receptores α_2 -AR presinápticos, explicada por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos. ^(10,23,34)

Acciones sobre el sistema respiratorio: Los receptores α_2 -AR tienen escasa implicación en el control central de la respiración. Puesto que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnica, los efectos sobre la respiración son explicados por el estado de sueño inducido por Dexmedetomidina al actuar sobre el *locus ceruleus* más que a nivel bulbar. ^(10,23,27)

Otras Acciones: Inducen diuresis mediante la probable atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales. Hay disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes. Disminuyen la secreción gástrica por activación de los receptores α_2 -AR presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. ^(10,23,26,27).

No se asocia con alteraciones significativas de la hemodinámica intracraneal ni del metabolismo global de oxígeno cerebral. En general se puede reducir como una disminución poco ostensible de la Presión de Perfusión Cerebral, la Presión Arterial Media y la Presión intracraneána, mediadas dentro de los límites de la autorregulación cerebral, bajo un adecuado manejo hídrico, en condiciones de salud. ^(10,41-43,49)

Equipotencia de Dosis-Efecto

Se han realizado muy pocos estudios clínicos a cerca de el efecto clínico de la Dexmedetomidina en pacientes pediátricos, no así para el Midazolam el cual ya cuenta con una amplia gama de estudios y resultados sobre su aplicación en diferentes áreas del manejo en medicina crítica y anestésicas.

El Dr. Tobias J. D. es uno de los pioneros investigadores más importantes a nivel mundial, con múltiples trabajos publicados respecto a la sedación del paciente pediátrico y los diferentes usos de la Dexmedetomidina. En el año 2004, publicó un artículo en el cual establece una relación de equipotencia dosis/efecto entre Midazolam y Dexmedetomidina aplicados a pacientes en la UCI pediátrica, para la tolerancia de la ventilación mecánica invasiva bajo esquema de sedación en infusión continua, concluyendo que una dosis de 0.25 mcg/Kg/hr de Dexmedetomidina equivalen a 0.22 mg/Kg/hr de Midazolam. Dichas dosis son las establecidas para el mantenimiento de sedación en el paciente adulto en los mismos escenarios clínicos. ⁽⁴²⁾

VALORACIÓN DEL GRADO DE SEDACIÓN

Recientemente se está dando mayor importancia a la necesidad de objetivar el grado de sedación debido a que se dispone de fármacos sedantes de acción corta como el Midazolam que permiten un ajuste preciso de las dosis y el tiempo de infusión según la profundidad de la sedación y la duración deseadas en un enfermo determinado.^(5,25) Para intentar proporcionar una valoración objetiva del nivel de conciencia en pacientes sedados, hoy en día se utilizan diferentes escalas de puntuación basadas en la observación de signos clínicos que presenta el paciente. Con ellas se pretende disminuir en lo posible la subjetividad individual y poder monitorizar cambios temporales en el nivel de sedación.^(25,26) La más utilizada es la escala Ramsay (Tabla 1), que se confeccionó específicamente como sistema objetivo de puntuación para medir la sedación inducida por drogas. Resulta eficaz tanto para medir el nivel de reactividad y somnolencia en pacientes críticos sedados, como para la evaluación postoperatoria tras la anestesia general en el paciente adulto. Los niveles de sedación adecuados para la mayoría de los enfermos estarían entre el 2 y el 4^(25,26,31,37,28)

Tabla 1. Escala de Sedación de Ramsay del paciente Adulto

Nivel de Sedación	Puntaje	Descripción
Despierto	1	Ansioso y/o agitado.
	2	Colaborador, tranquilo y orientado. Apertura espontánea de ojos. Somnoliento.
	3	Responde a estímulos verbales.
Dormido	4	Quieto, ojos cerrados. Rápida respuesta a ligero golpecito gabelar o estímulos verbales fuertes.
	5	Respuesta lenta. Solo responde a estímulos importantes.
	6	No responde.

La escala Ramsay original fue modificada por su autor posteriormente para su aplicabilidad en el paciente pediátrico, ya que en este grupo etario la respuesta verbal no es valorable en cada hasta determinada edad, por lo cual solo evalúa estado de conciencia, movimientos, llanto y respuesta a estímulos físicos. Logrando integrar 4 grados. Los dos primeros integran un estado de sedación consiente y los segundos para una sedación profunda o no consiente. (Tabla 2) ⁽³¹⁾

Tabla 2. Escala de Sedación de Ramsay Modificada

I. Despierto, alerta y orientado. Rechazo del PI con movimientos o llanto vigoroso
II. Letárgico. Despierto y orientado cuando se le habla. Rechazo del PI con movimientos o llanto débiles
III. Letárgico. Sólo despierta con la estimulación física. Desorientado. No rechazo del PI. Movimientos o llanto muy leves
IV. Ausencia de respuesta a estímulos físicos. No movimientos ni llanto durante el PI

Existen otras escalas que también se utilizan para valorar el nivel de conciencia en la UCI así como en Anestesia y Reanimación entre ellas tenemos la escala Glasgow para el coma. ^(3,19,20,48) otra, denominada escala de valoración de alerta/sedación (RASS) creada para realizar estudios con benzodiazepinas. Por otro lado, existen métodos electrofisiológicos como el electroencefalograma o los potenciales evocados en diversos estudios sobre fármacos anestésicos, observándose una correlación entre la profundidad de la anestesia y la actividad eléctrica cerebral de forma objetiva como parte monitorización intraoperatoria del nivel de conciencia durante la anestesia general. ^(3,33-35)

Lo anterior es aplicable al paciente adulto, pero no a pacientes pediátricos, en la literatura actual solo se aceptan como validas dos escalas de sedación con aplicabilidad única y exclusivamente al paciente pediátrico, las cuales tienen ventajas con respecto a la de los adultos, en lo que respecta a que toman en cuenta variables hemodinámicas, además de la respuesta objetiva a estímulos. Las escalas pediátricas aceptadas dentro de la literatura mundial son la Escala de Recuperación de la Sedación de Vancouver y la Escala de COMFORT, aunque cabe aclarar que estas fueron diseñadas para el paciente intubado. Dejando a la escala modificada de Ramsay como una escala objetiva para el paciente pediátrico en estado de sedación no intubado. ^(19,26,30)

MATERIAL Y MÉTODOS.

Previa autorización del Comité Local de ética e Investigación (CLIS) de la UMAE Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” del IMSS, a todos las pacientes se les realizó una visita preanestésica, para evaluar su estado clínico además de explicarle al padre o tutor, el tipo de anestesia a efectuar y las posibles complicaciones, efectos secundarios y riesgos, así como las medidas precautorias y de rescate previstas para cada una de las mismas. Se les pidió autorización por escrito para su participación y para ser incluidas en este estudio, explicándosele en forma clara, precisa y detallada los propósitos generales del estudio y la firma de la hoja de consentimiento informado (Anexo 1).

Se realizó un estudio cuasiexperimental, observacional comparativo, longitudinal y prospectivo en 70 pacientes pediátricos en la UMAE Hospital Victorio de la Fuente Narváez” del IMSS, se incluyeron pacientes de sexo femenino o sexo masculino con edades comprendidas entre 1 mes a 10 años, con estado físico ASA 1 y 2, programados electivamente para cirugía ortopédica pediátrica de miembros pélvicos (corrección quirúrgica de Luxación congénita de Cadera y Pie equino Varo/Valgo, entre otras),. Se excluyeron a pacientes con estado físico ASA 3-5, aquellos con trastornos cardiovasculares (Bloqueo Auriculoventricular completo, Valvulopatías, Insuficiencia cardiaca derecha o izquierda, etc.) o con daño cerebral, autismo, dificultad para el entendimiento de órdenes verbales o secuelas de parálisis cerebral infantil, o pacientes hemodinámicamente inestables, así como pacientes con uso y consumo de analgésicos o anticonvulsivantes,

betabloqueadores o inhibidores de la ECA durante el periodo perioperatorio o preanestésico, también a aquellos que no contaron con expediente clínico completo, así como en los pacientes en los que se contraindicara la anestesia regional (artrogriposis, espina bífida, mielomeningocele). Y se eliminaron a los pacientes que presenten complicaciones quirúrgicas y anestésicas durante el procedimiento o en los que se requirió cambio de técnica anestésica durante el procedimiento.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

A los pacientes se les manejó con bloqueo neuroaxial de tipo peridural con técnica de acceso caudal para analgesia; y el estado de sedación se inició y mantuvo de acuerdo al grupo de estudio asignado por un número aleatorio en una lista predefinida, con Dexmedetomidina o Midazolam.

Se dividieron en 2 grupos:

- Grupo 1: de 35 pacientes las cuales se les administró Dexmedetomidina en infusión continua con una dosis de impregnación de 0.5 mcg/Kg para administrar en 20 min previo a su ingreso a quirófano y se mantuvo la infusión continua a una dosis de 0.25 mcg/Kg/hr, suspendiéndola 20 min antes del final de la cirugía.
- Grupo 2: de 35 pacientes las cuales se les administró Midazolam en infusión continua con una dosis de impregnación de 50 mcg/Kg para administrar en 20 min

previo a su ingreso a quirófano y se mantuvo la infusión continua a una dosis de 0.25 mg/Kg/hr, suspendiéndola 20 min antes del final de la cirugía.

- En ambos grupos y solo en caso necesario se administró una dosis de rescate en el caso de no haber logrado un estado de sedación Ramsay 3, consistente en aumentar la velocidad de la infusión de cada fármaco hasta obtener dicho estado de sedación, sin sobrepasar la dosis mcg/Kg/hr programada en la bomba de infusión.

Las infusiones de los medicamentos controlaron con bombas volumétricas de Modelo Braun Infusión 3000, Braun Medical Systems. Lund, Germany, Las diluciones de los medicamentos las realizó el médico anesthesiólogo encargado de la sala siendo el mismo para todos los procedimientos, para el grupo de la Dexmedetomidina quedó a 1 mcg/ml es decir 200 mcg en 200 ml de solución Fisiológica 0.9%, y para el Grupo de Midazolam a 100 mcg/ml, es decir 10 mg en 100 ml de solución Fisiológica 0.9%.

En todos los casos se realizó monitoreo continuo no invasivo se Signos Vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno arterial) con un Monitor General Electric Modelo Dash 4000, General Electric Systems, Milwaukee, US, y se valoró los efectos de la sedación obtenida.

Las mediciones y registros se hicieron: 1) previo a la administración de los medicamentos (basal), 2) a su ingreso a sala, 3) al momento del Bloqueo peridural, 4) al inicio de la cirugía, 5) al momento de la incisión, 6) al final de la cirugía, 7) a su ingreso de la Unidad

de Cuidados Postanestésicos y finalmente 8) al egreso de la Unidad de Cuidados Postanestésicos.

Se registró el tiempo total de la infusión, el tiempo total del efecto clínico de sedación, el tiempo de recuperación del estado de alerta posterior al cese de la infusión de los medicamentos, así como el tiempo de permanencia en la Unidad de Cuidados Postanestésicos.

Se aplicó la Escala de Sedación de Ramsay Modificada en cada uno de los tiempos referidos. Tabla 1.

Valoración de la sedoanalgesia (escala de Ramsay modificada)

- | |
|--|
| <p>I. Despierto, alerta y orientado. Rechazo del PI con movimientos o llanto vigoroso</p> <p>II. Letárgico. Despierto y orientado cuando se le habla. Rechazo del PI con movimientos o llanto débiles</p> <p>III. Letárgico. Sólo despierta con la estimulación física. Desorientado. No rechazo del PI. Movimientos o llanto muy leves</p> <p>IV. Ausencia de respuesta a estímulos físicos. No movimientos ni llanto durante el PI</p> |
|--|

Adaptada de: Ramsay M et al¹ y Hansen J, et al².
PI: procedimiento invasivo.

El análisis estadístico se realizó con el Software SPSS Versión 15.0 para Windows en español (SPSS Inc. Illinois, USA, 2006).

RESULTADOS

De los 81 pacientes que participaron en el estudio, 12 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión (en el grupo de Dexmedetomidina fueron 8 pacientes: 6 por padecer artrogriposis múltiple, 3 por espina bífida y 1 por no contar con expediente clínico completo; y en el Grupo de Midazolam se excluyeron 6 pacientes: 2 por artrogriposis múltiple, 2 con Parálisis Cerebral Infantil y 1 por no contar con expediente clínico completo). Se incluyeron en el estudio un total de 70 pacientes, quedando repartidos en 2 grupos de 35 cada uno. No se encontraron diferencias significativamente estadísticas en lo que respecta a los datos demográficos (Tabla 1).

Tabla 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

	Dexmedetomidina	Midazolam	Valor de P
Sexo; M / F	14 (40%) / 21 (60%)	14 (40%) / 21 (60%)	1.00
Edad (meses)	42 ± 37	30 ± 23	0.10
Talla (cm)	89.8 ± 26.1	84.8 ± 23.2	0.41
Peso (Kg)	17.2 ± 13.2	13.4 ± 6.5	0.12
Estado Físico ASA; I : II	30 : 5	28 : 7	0.52

- Características de los pacientes distribuidos de acuerdo al Grupo de estudio.
- Valores expresados en medias y desviaciones estándar, excepto Sexo y Estado Físico ASA expresados en número (n) y porcentaje (%).
- Significancia Estadística: Valor de $p \leq 0.05$.

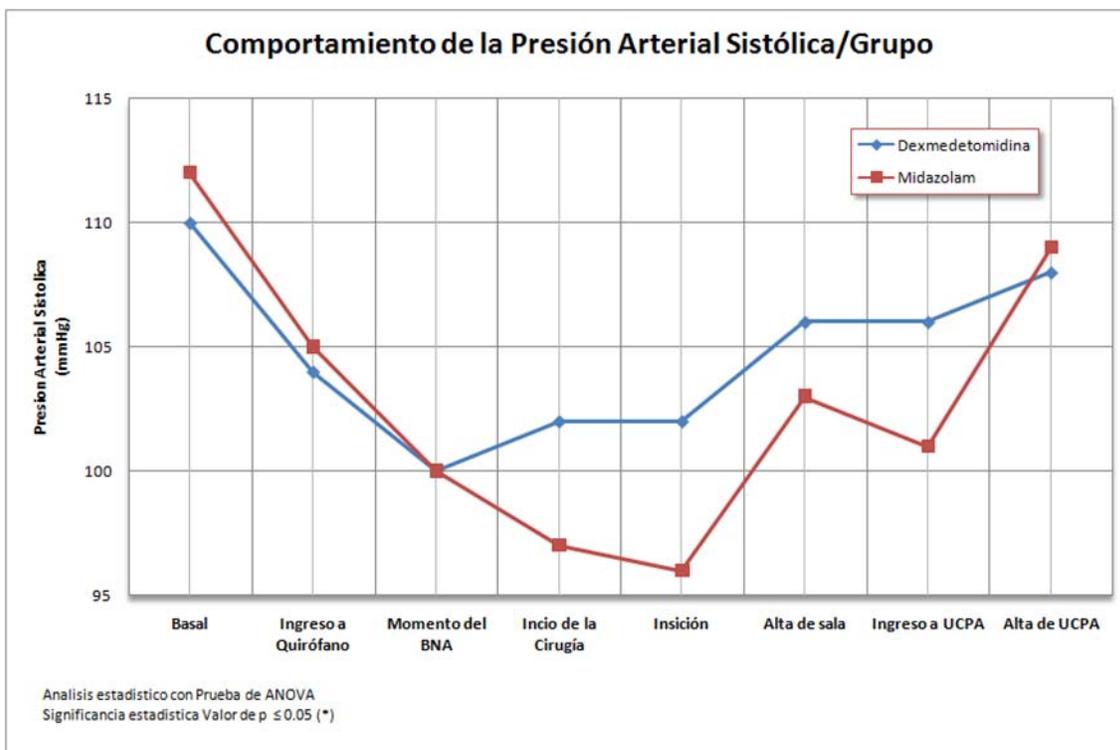
Para el análisis descriptivo del comportamiento de los parámetros hemodinámicos se utilizó valores expresados en medias y desviaciones estándar, que en lo sucesivo se enunciaran respectivamente para el Grupo de Dexmedetomidina (GD) en primer término y para el Grupo de Midazolam (GM) en segundo término, para el análisis estadístico se aplicó la prueba de ANOVA, teniendo como un valor de p estadísticamente significativo menor o igual a 0.05, quedando como se expresa a continuación:

Las variables hemodinámicas en ambos grupos se obtuvieron datos similares en el comportamiento tras la administración de los medicamentos. Ninguno de los pacientes requirió la administración de drogas vasoactivas para el tratamiento de bradicardia o hipotensión, además de no haber requerido cambio de técnica anestésica por desaturación o complicaciones como analgesia insuficiente por falla en la técnica de Bloqueo Caudal aplicado al 100% de los pacientes en ambos grupos.

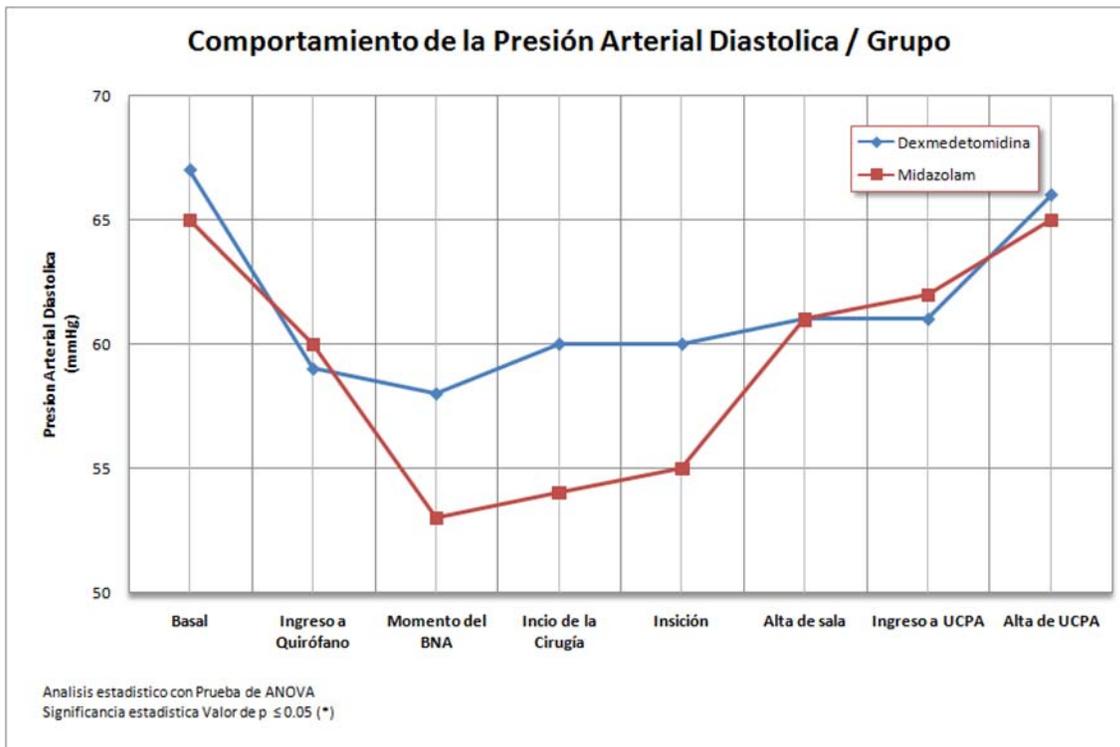
La Presión Arterial Sistólica se comportó de la siguiente forma: a la medición Basal: 110 ± 15 y 112 ± 16 mmHg; al ingreso a Sala de quirófano: 104 ± 12 y 105 ± 14 mmHg, al momento de la instalación del Bloqueo Neuroaxial 100 ± 8 y 100 ± 14 mmHg, al inicio de la cirugía 102 ± 10 y 97 ± 13 mmHg, al momento de la incisión quirúrgica: 102 ± 9 y 96 ± 11 mmHg, al salir de sala de quirófano: 106 ± 10 y 103 ± 11 mmHg; al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA): 106 ± 6 y 101 ± 18 mmHg; y finalmente para el alta de la UCPA: 108 ± 5 y 109 ± 10 . Con un valor de $p=0.205$. (Grafico 1)

Con respecto a la Presión Arterial Diastólica Basal: 67 ± 14 y 65 ± 11 mmHg; al ingreso a sala de quirófano: 59 ± 9 y 60 ± 10 mmHg, al momento de la instalación del Bloqueo Neuroaxial 58 ± 8 y 53 ± 11 mmHg, al inicio de la cirugía 60 ± 11 y 54 ± 8 mmHg, al momento de la incisión quirúrgica: 60 ± 8 y 55 ± 9 mmHg, al salir de sala de quirófano: 61 ± 8 y 61 ± 9 mmHg; al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA): 62 ± 6 y 61 ± 8 mmHg; y finalmente para el alta de la UCPA: 66 ± 4 y 65 ± 6 mmHg. Con un valor de $p=0.264$. (Grafica 2)

Grafica 1

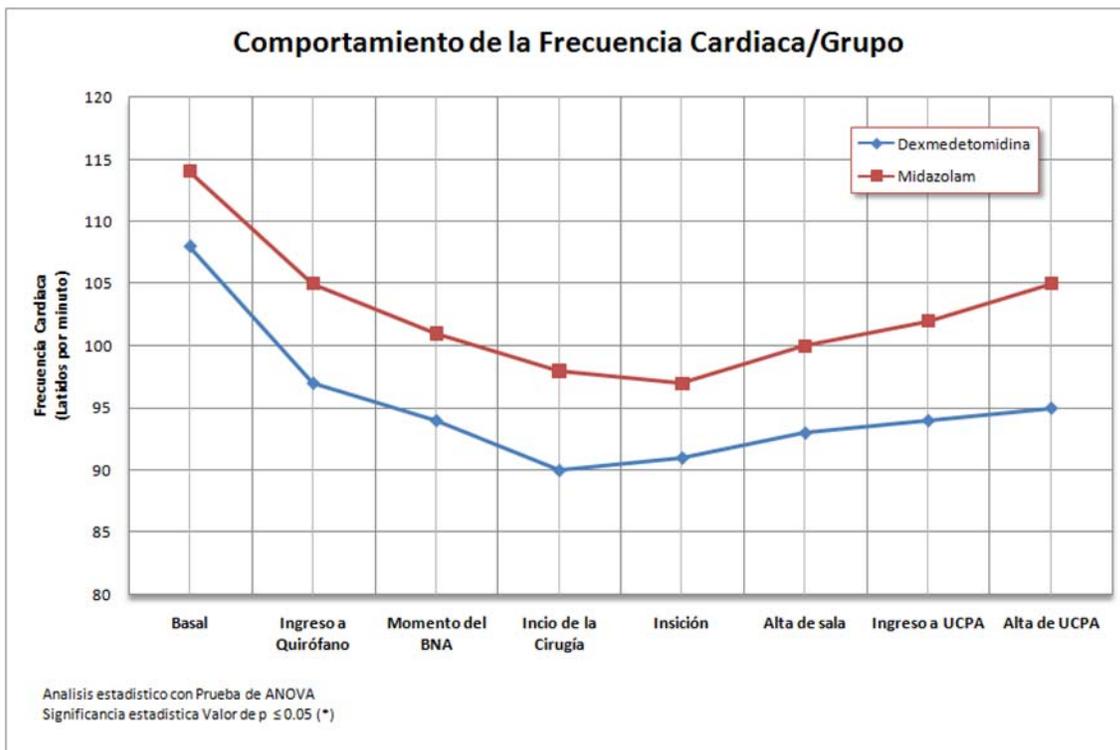


Grafica 2.



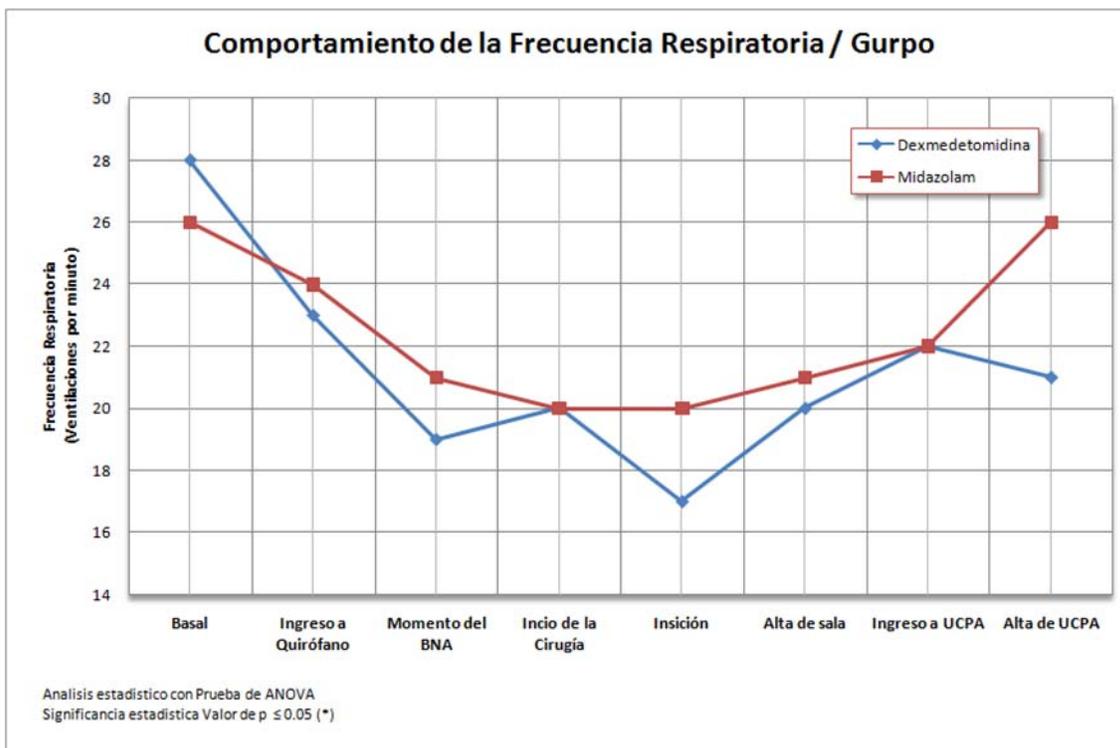
El comportamiento de la Frecuencia Cardiaca fue el siguiente: Basal: 108 ± 25 y 114 ± 26 latidos por minuto, al ingreso a sala de quirófano: 97 ± 22 y 105 ± 25 latidos por minuto, al momento de la instalación del Bloqueo Neuroaxial 94 ± 21 y 101 ± 23 latidos por minuto, al inicio de la cirugía 90 ± 20 y 98 ± 24 latidos por minuto, al momento de la incisión quirúrgica: 91 ± 21 y 97 ± 24 latidos por minuto, al salir de sala de quirófano: 93 ± 21 y 100 ± 26 latidos por minuto; al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA): 94 ± 21 y 102 ± 26 latidos por minuto; y finalmente para el alta de la UCPA: 95 ± 21 y 105 ± 27 latidos por minuto. Con un valor de $p=0.99$. (Grafica 3)

Grafica 3



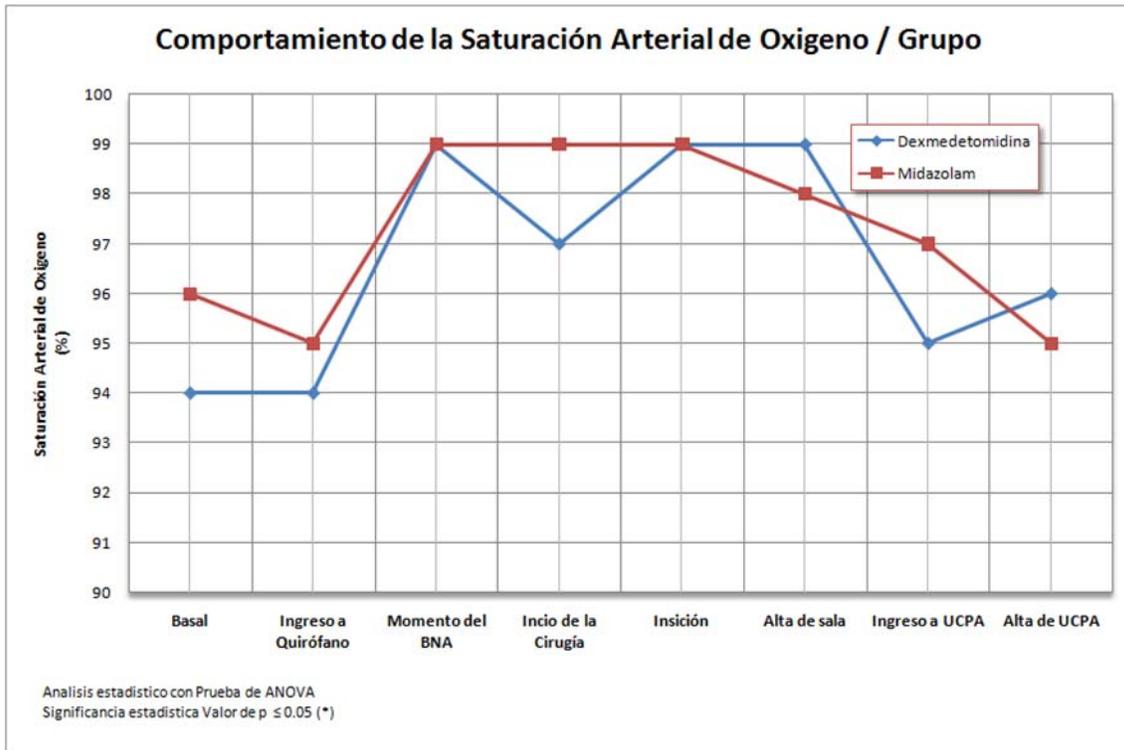
La Frecuencia Respiratoria Basal: 28 ± 14 y 26 ± 7 ventilaciones por minuto, al ingreso a sala de quirófano: 23 ± 13 y 24 ± 6 ventilaciones por minuto, al momento de la instalación del Bloqueo Neuroaxial 14 ± 4 y 21 ± 5 ventilaciones por minuto, al inicio de la cirugía 20 ± 14 y 20 ± 6 ventilaciones por minuto, al momento de la incisión quirúrgica: 17 ± 4 y 20 ± 5 ventilaciones por minuto, al salir de sala de quirófano: 20 ± 4 y 21 ± 5 ventilaciones por minuto; al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA): 22 ± 4 y 22 ± 4 ventilaciones por minuto; y finalmente para el alta de la UCPA: 21 ± 4 y 26 ± 13 ventilaciones por minuto. Con un valor de $p=0.455$. (Grafica 4)

Grafica 4



Respecto al Porcentaje de Saturación Arterial de Oxígeno las mediciones fueron las siguientes: Basal: 94 ± 1 y 96 ± 1 %, al ingreso a sala de quirófano: 94 ± 2 y 95 ± 4 %, al momento de la instalación del Bloqueo Neuroaxial 99 ± 0 y 99 ± 1 %, al inicio de la cirugía 99 ± 3 y 99 ± 1 %, al momento de la incisión quirúrgica: 99 ± 0 % en ambos grupos, al salir de sala de quirófano: 99 ± 1 y 98 ± 1 ; al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA): 95 ± 4 y 97 ± 1 %; y finalmente para el alta de la UCPA: 96 ± 1 y 95 ± 2 %. Con un valor de $p=0.682$. (Grafica 5)

Grafica 5



En el estudio no se encontró diferencias con significancia estadística para la ninguna de las variables (Frecuencia cardiaca, Presión Arterial sistólica o Diastólica, Frecuencia Respiratoria y Saturación arterial de Oxígeno). Lo anterior se explica en la tabla 2.

Tabla 2. VARIABLES HEMODINÁMICAS

	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		FC (lpm)		FR (vpm)		SaO2 (%)	
	GD	GM	GD	GM	GD	GM	GD	GM	GD	GM
Basal	110 ± 15	112 ± 16	67 ± 14	65 ± 11	108 ± 25	114 ± 26	28 ± 14	26 ± 7	94 ± 1	96 ± 1
Ingreso a quirófano	104 ± 12	105 ± 14	59 ± 9	60 ± 10	97 ± 22	105 ± 25	23 ± 13	24 ± 6	94 ± 2	95 ± 4
Momento del Bloqueo Neuroaxial	100 ± 8	100 ± 14	58 ± 8	53 ± 11	94 ± 21	101 ± 23	14 ± 4	21 ± 5	99 ± 0	99 ± 1
Inicio de la Cirugía	102 ± 10	97 ± 13	60 ± 11	54 ± 8	90 ± 20	98 ± 24	20 ± 14	20 ± 6	99 ± 3	99 ± 1
Incisión quirúrgica	102 ± 9	96 ± 11	60 ± 8	55 ± 9	91 ± 21	97 ± 24	17 ± 4	20 ± 5	99 ± 0	99 ± 0
Alta de sala	106 ± 10	103 ± 11	61 ± 8	61 ± 9	93 ± 21	100 ± 26	20 ± 4	21 ± 5	99 ± 1	98 ± 1
Ingreso a UCPA	106 ± 6	101 ± 18	62 ± 6	61 ± 8	94 ± 21	102 ± 26	22 ± 4	22 ± 4	95 ± 4	97 ± 1
Alta de UCPA	108 ± 5	109 ± 10	66 ± 4	65 ± 6	95 ± 21	105 ± 27	21 ± 4	26 ± 13	96 ± 1	95 ± 2
Valor de P	0.205		0.264		0.99		0.455		0.682	

- Comportamiento de las variables hemodinámicas de acuerdo al Grupo de estudio en los tiempos de medición
- PAS: Presión arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica, FC: Frecuencia Cardíaca, FR: Frecuencia Respiratoria, SaO2: Saturación arterial de Oxígeno, mmHg: milímetros de mercurio, lpm: latidos por minuto, vpm: ventilaciones por minuto, (%): porcentaje.
- G. D.: Grupo de Dexmedetomidina; G. M.: Grupo de Midazolam
- Valores expresados en medias y desviaciones estándar.
- Prueba estadística ANOVA; Significancia Estadística: Valor de $p \leq 0.05$ (*)

En lo referente a la profundidad de la sedación alcanzada después de la administración de los medicamentos en estudio de acuerdo a la escala de Ramsay Modificada para pacientes pediátricos, se realizó una distribución percentilar de los casos para ambos grupos. No existieron diferencias significativas entre los grupos en los tiempos de medición Basal, al Momento del Bloqueo Neuroaxial, Inicio de la cirugía ni al Alta de la Unidad de Cuidados Postanestésicos; excepto para los valores de Ingreso a sala de quirófano, al Alta de la sala y al ingreso a UCPA. (Tabla 3)

Tabla 3. COMPORTAMIENTO DEL ESTADO DE SEDACIÓN POR ESCALA DE RAMSAY MODIFICADA

Grupo de estudio		Percentiles							Valor de p
		5	10	25	50	75	90	95	
Ramsay (Ingreso a Quirófano)	Dexmedetomidina	1	1	2	2	3	3	3	0.001
	Midazolam	1	1	1	2	2	2	2	
Ramsay (Alta de Sala)	Dexmedetomidina	1	2	2	2	3	3	3	0.020
	Midazolam	1	2	2	2	2	3	3	
Ramsay (Ingreso a UCPA)	Dexmedetomidina	1	2	2	2	2	2	2	0.011
	Midazolam	1	1	2	2	2	2	2	

- Distribución Percentilar de el Estado de de Sedación de acuerdo al valor de Ramsay por Grupo de estudio
- Análisis estadístico con Prueba de U de Mann Whitney
- Significancia Estadística: Valor de $p \leq 0.05$

El estado de sedación al ingreso a UCPA también tubo significancia estadística observando que para ambos grupos en la percentil 5 alcanzo un valor de 1 y en la 95 un valor de 2 observando diferencias para el grupo de la Dexmedetomidina en la percentil 10 que alcanzo un

valor de 2 mientras que en el grupo de Midazolam fue de 1, lo cual indica que la sedación prevaleció en el grado 2 de la escala de Ramsay modificada para el grupo de la Dexmedetomidina.

Ambos grupos alcanzaron en la percentil 50 un valor de 2 en la Escala de Ramsay Modificada, la misma distribución se encontró para la percentil 5 que alcanzó un valor de 1 para ambos grupos en los tiempos con significancia estadística, las diferencias se encontraron en la percentil 95 al Ingreso a Quirófano de 3 para el Grupo de Dexmedetomidina y de 2 para el Midazolam, siendo este último menor lo cual se tradujo en una sedación insuficiente, teniendo que profundizar con una dosis de rescate Midazolam al grupo de Midazolam para el Momento del Bloqueo Neuroaxial. Se obtuvo un valor estadísticamente significativo de $p = 0.001$.

El Valor de la Escala de Ramsay en la percentil 95 al Alta de la Sala fue de 3 y al Ingreso a UCPA de 2, con un valor de $p = 0.020$ y $p = 0.011$ respectivamente, lo que se traduce en un estado de conciencia más alerta para el Grupo de Midazolam en un menor tiempo de recuperación.

Los tiempos de relacionados a la sedación no presentaron diferencias respecto a el tiempo de mantenimiento ni al tiempo total de sedación, las diferencias se mostraron en el tiempo de recuperación del estado de alerta y en el tiempo necesario para el alta de la Unidad de Cuidados Postanestésicos. Tabla 4 y Gráficos 6 y 7.

Tabla 4. TIEMPOS RELACIONADOS A LA SEDACIÓN

Tiempos	Grupo de estudio	Tiempo (minutos)	Valor de P
Total de sedación	Dexmedetomidina	68.4 ± 29.9	0.769
	Midazolam	66.2 ± 31.6	
Mantenimiento de la Infusión	Dexmedetomidina	46.2 ± 12.4	0.453
	Midazolam	45.6 ± 13.3	
Recuperación del Estado de Alerta	Dexmedetomidina	36.2 ± 9.2	0.0001
	Midazolam	24.4 ± 9.7	
Tiempo de Alta de la UCPA	Dexmedetomidina	64.9 ± 22.7	0.0001
	Midazolam	44.5 ± 12.0	

- Valores expresados en medias y desviaciones estándar
- Prueba estadística T de Student
- Significancia Estadística: Valor de p ≤ 0.05

Grafico 6.

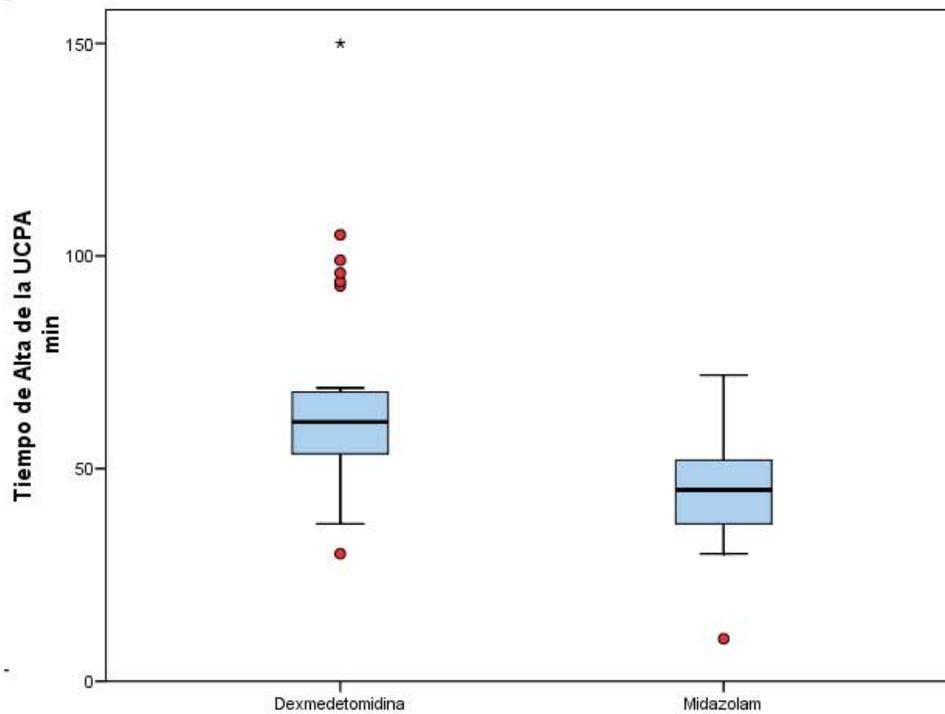
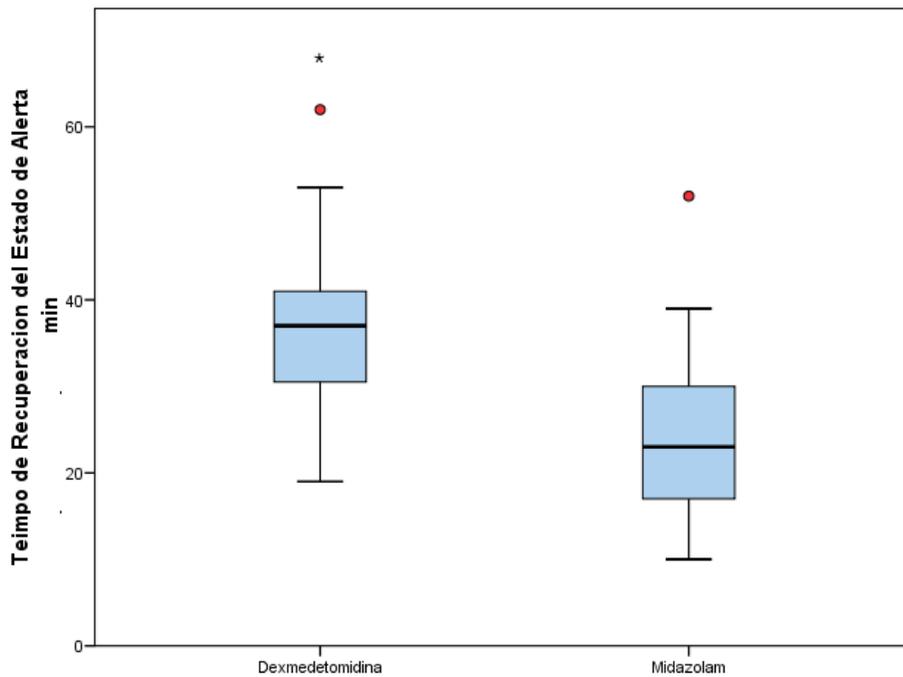


Grafico 7



Como dato adicional, aun y cuando no fue propósito del estudio, como parte del manejo habitual en el hospital donde se llevo a cabo el estudio, durante la estancia hospitalaria postoperatoria, se dio seguimiento a cada uno de los pacientes a través visita postanestésica para evaluar las condiciones y evolución de los pacientes, a las 6, 24 y 48 horas posteriores a la cirugía, se evaluó las condiciones generales, efectos secundarios de los medicamentos y requerimientos de analgésicos.

El dolor postoperatorio en el 100% de los pacientes del Grupo de Dexmedetomidina se presento en promedio a las 15-18 horas según refirieron los padres, requiriendo dosis menores de analgésicos indicados por el servicio de Pediatría Médica adscrita a piso de Ortopedia, mientras que en el Grupo de Midazolam, el dolor se presento en las primeras 4 horas

posteriores a la cirugía, con inquietud importante, requiriendo analgésico con dosis horaria para su control durante las 72 horas del seguimiento. En comparación el grupo de la Dexmedetomidina requirió 4 veces menos la aplicación de analgésico que el grupo de Midazolam.

DISCUSIÓN

Cerca del 10 al 30% de los casos de anestesia implican técnicas de sedación, muchas de ellas realizadas en pacientes ambulatorios con vigilancia anestésica monitorizada y en pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos para facilitar el manejo ventilatorio y el control del dolor. Además debe permitir al paciente permanecer tranquilo y despierto durante el procedimiento o que pueda despertarse y ser capaz de comunicarse y seguir ordenes sencillas. Así mismo ayuda a disminuir el dolor que produce la infiltración de los anestésicos locales, las punciones vasculares arteriales y venosas, la incomodidad de permanecer acostado sobre una superficie fría y dura, además de tolerar la posición requerida para el control hemodinámico y ventilatorio. ^(25,26,33,34)

Debe acompañarse de un periodo de recuperación rápido y paulatino con una incidencia baja de efectos colaterales (disforia, agitación, depresión cardiorrespiratoria, retardo en el despertar, náusea y vómito), para que la estancia en la unidad de cuidados postanestésicos y unidad de cuidados intensivos sea breve. ^(33,34)

En nuestro estudio no observamos que los pacientes tratados con Dexmedetomidina presentaron una disminución en la frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica, en contraste a lo encontrado en la literatura, estos resultados concuerdan con estudios realizados anteriormente por Talke, Hall y Venn, en los cuales se observó que el efecto simpaticolítico de la Dexmedetomidina es debido a la disminución en la liberación de norepinefrina y a la

vasoconstricción por la activación presináptica de los receptores alfa 2 localizados en los vasos sanguíneos. ^(4,6,8,11,16-21)

La población estudiada por estos autores es anglosajona y japonesa; lo anterior nos hace pensar que no existen diferencias respecto a la población estudiada, al observar resultados similares. (Talke 2000, Hall 2000, Venn 1999). ^(15,39)

Hammer (2005) y Kimibayasi (2000), demostraron respectivamente que el uso de Dexmedetomidina en bolo único previo a la anestesia general, también corrobora la disminución de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca. Estos autores concluyen que el uso en bolo de Dexmedetomidina previo a la anestesia general es benéfico, al reducir el uso de medicamentos anestésicos depresores de la dinámica ventilatoria, favoreciendo el despertar tranquilo del paciente, incrementándose la analgesia de opioides y sin disminuir más del 20% los valores iniciales de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca. ^(16,20). Datos similares fueron reportados por el Dr Tobias (2005) en Sedación de rescate en pacientes en la unidad de cuidados intensivos pediátricos ⁽²⁷⁾. Concordamos con estas conclusiones ya que los resultados de nuestro estudio son similares, demostrando que los pacientes permanecieron tranquilos hasta por 480 ± 240 min, posterior al cese de la infusión de la Dexmedetomidina y de 90 ± 45 min para el Midazolam, similar a lo reportado por Hoge (2002) ⁽¹⁸⁾

Las ventajas del uso de Dexmedetomidina en cirugía, incluyen una adecuada sedación transquirúrgica y posquirúrgica, así como despertar más tranquilo y con cierto grado de analgesia. En su estudio Vega (2003), Talke (2000), Schukry (2005) comentan que la

sedación con Dexmedetomidina para la cirugía de oído medio y cirugía cardiovascular es adecuada, que su administración tiene escasos efectos adversos y creen que es una técnica que se puede aplicar en otros tipos de cirugía y se puede asociar a anestesia local o regional, además de prevenir el delirio, Shivering y dolor postoperatorio, ^(34,36,39). En cuanto a la sedación y control del dolor postoperatorio observamos una diferencia significativa en los primeros 45 ± 20 minutos del postoperatorio en donde los pacientes tratados con Dexmedetomidina se encontraban respondiendo a órdenes verbales, despiertos pero sin ansiedad y con un adecuado control del dolor postoperatorio.

El 100% de los pacientes en el grupo de Dexmedetomidina no presentaron dolor en 14-18 horas del postoperatorio, lo anterior como no fue parte del estudio no tuvo una medición objetiva a través de una Escala Análoga. Aunque estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Curtis y Ebert, al mencionar que el 100% de sus pacientes presentaron una escala visual análoga menor de 3 tras el uso de Dexmedetomidina en cirugía de oído medio en la cual se requirió osteotomía. ^(8,12)

Respecto a la dosis de impregnación de 0.5 mcg/kg de Dexmedetomidina que usada en nuestro estudio, con la cual observamos efectos analgésicos, sedantes y simpaticolíticos; observamos que coincidimos con los resultados de Tardelli; en su estudio esta autora concluye que la Dexmedetomidina cuando es usada aisladamente se observa que los efectos analgésicos y sedantes ocurren a dosis de 0.3-0.4 mcg/k, y a concentraciones plasmáticas a partir de los 0.2 ng/ml y que las concentraciones crecientes resultan en una intensificación de estos efectos. ⁽⁴¹⁾

CONCLUSIÓN

Encontramos que en el grupo tratado con Dexmedetomidina hubo adecuados niveles de sedación pre y transanestésicos, similares a los encontrados con el grupo de Midazolam, las diferencias se encontraron principalmente en los tiempos de recuperación del estado de alerta, siendo relativamente mayores para el grupo de la Dexmedetomidina, lo cual se explica por el tiempo de eliminación de cada fármaco en estudio. En lo referente a los parámetros hemodinámicos, se hace evidente que el uso de la Dexmedetomidina a las dosis administradas en el estudio, son seguras para su uso en pacientes sanos, sin compromiso del estado físico y sin enfermedades agregadas, comparado con el Midazolam.

Estos resultados sugieren que la Dexmedetomidina como coadyuvante de anestesia regional en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros pélvicos, es más eficaz en lograr un estado de profundidad de sedación en el pre y transoperatorio, además de mantener menores niveles de ansiedad el postoperatorio inmediato al compararla con Midazolam, además del efecto analgésico ya conocido de la Dexmedetomidina, lo cual disminuye en gran medida el uso de analgésicos de tipo antiinflamatorios no esteroideos en el postoperatorio inmediato.

El próximo desafío es determinar cuál es la ventana terapéutica de la Dexmedetomidina cuando se utiliza en asociación con otros agentes que promueven la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático, y su aplicabilidad en pacientes con enfermedades agregadas que no comprometan el sistema cardiovascular, es decir que aumente su estado físico a un ASA 3-5, en otro tipo de procedimientos quirúrgicos en el paciente pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Aguilera L.** Farmacología comparada de las benzodicepinas utilizadas en anestesiología-reanimación. Ed. Aguilera. Actualizaciones en anestesia reanimación, Barcelona; 2000:135-45.
2. **Alvarado E, Lugo G.** Eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) bajo sedación con propofol. *Rev Mex Anest* 2004; 2:31-7.
3. **Anesthesia-Reanimation- Encycl.Med.Chir** (Elsevier, Paris-France) 1994; 36-618 A 30.
4. **Bachand R, List W, Etropolski.** Alpha 2 adrenergic agonist to prevent perioperative cardiovascular complications A meta-analysis-American Journal of Medicine 2003; 114-19. 5.
5. **Barash Paul.** Manual de Anestesia Clínica 1ª edición. D.F. México: Interamericana McGraw-Hill; 1993; 9:199-203.
6. **Biccard B.M.** et al. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008, 63:4-14
7. **Crevoiser C.** Et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of midazolam. *Eur neuropsychopharmacol*; 2001: 367-370.
8. **Curtis FG,** et al. Dexmedetomidina e sufentanyl como analgésicos per-operatorios. Estudio comparativo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002; 52: 525-43.
9. **Deutsch E.** et al. Hemodynamic and respiratory changes following Dexmedetomidine administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 438-44.
10. **Duarte J.** Dexmedetomidina en bolo único. *Reviews en med. Cri*; 2003(3):21-2
11. **Easley R.B.** et al. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 341-46.
12. **Ebert TJ,** et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
13. **Fernandez C.** et al. Art. Original: Comparación de Ketamina-Midazolam con Propofol-Midazolam para sedación y analgesia en pediatría. *Boletín de la sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León* 2000; 40: 19-23.
14. **Guler G.** et al, Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatric Anesthesia* 2007; 15:762-66.
15. **Hall JE,** et al. Sedative amnestic and analgesic properties of dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*; 2000;90:699-705.
16. **Hammer G.B.** The role of alpha 2 agonists in pediatric anesthesia. *Can. J. Anesth.* 2005; 52(6):R1-R3
17. **Hayashy Y, Maze M.** alpha 2 adrenoceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-118,
18. **Hoge C.** et al. Autonomic Nervous System, response during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 2002;97:3-5
19. **Jenkins L.A.** et al. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17:675-83.
20. **Kamibayasi T, Maze M.** Clinical uses of agonist. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349.
21. **Mantz J,** et al. Dexmedetomidine efficacy for UCI postoperative sedation. *Anesthesiology* 1999; 91: A197.
22. **Mason K.P.** et al. Dexmedetomidine for Pediatric Sedation for Computed Tomography Imaging Studies. *Anesthesia & Analgesia*, 2006; 103 (1):57-62.
23. **Mato M.** et al. Artículo de revisión: Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 407-20.
24. **Maze M.** et al. New agents for sedation in the intensive care unit. *Critical Care* 2001;17 (4).
25. **Miller D.** Ronald. Miller's Anesthesia. Fourth edition. New York, USA: Churchill Livingstone 2006, 1:1254-69
26. **Morgan GE, Mikhail MS.** Anestesiología clínica. Ed Manual moderno 1998:130-150.
27. **Nichols D.P. and Tobias J.D.** Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15:199-203
28. **Nociti JR,** et al. Dexmedetomidina asociada a propofol em sedação durante anestesia local para cirurgia plástica. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53:198-208.

29. **Pandharipande P.P.** et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. The MENDS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007; 298 (22):2644-2653
30. **Perez-Ferrer A.** et al. Índice bispectral durante la inducción y despertar de sedación con sevoflurano para resonancia magnética en pacientes pediátricos. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2006; 53: 95-101
31. **Ramsay M.A.E.** et al. Agonistas α -2 adrenérgicos (Parte I). *Medens Reviews* 2003 (1); 1: 4-21. www.medens.com.
32. **Schmidt A.P.** et al. Effects of preanesthetic administration of Midazolam, Clonidine or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 667-74.
33. **Shapiro BA.** et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1995;23:1596-600.
34. **Shenin H,** et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1998;78:1065-1075
35. **Shorrab A.A.** et al. Multidrug intravenous anesthesia for children undergoing MRI: a comparison with general anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 1187-93.
36. **Schukry M.** et al. Does Dexmedetomidine prevent the emergence delirium in children after sevoflurane based general anesthesia?. *Pediatric Anesthesia* 2005; 15:1098-1104.
37. **Stoelting RK.** Benzodiazepines. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice.* Philadelphia. Lippincott, company; 2002: 118-133.
38. **Stoelting R.K.** *Pharmacology and Physiology in Anesthetic practice.* 2da ed. Lippincott 1996. 2:354-65.
39. **Talke P,** et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusión after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834
40. **Tanelian DL,** et al. The role of the GABA receptor chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 78:757-776.
41. **Tarfdeli P, Tanelli MA,** Dexmedetomidina en anestesia general. *Anesth Analg* 2004; 17-29
42. **Tobias J.D., Berkenboch J.W.** Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J.* 2004; 97: 451-55.
43. **Tutaya A.** Dolor en pediatría. *Pediatrica.* 2002;4:27-40
44. **Vega R,** et al Dexmedetomidina para sedación en cirugía de oído medio. *Rev Chilena Anest* 2003; 125-128.
45. **Venn RM,** et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 3:372-80.
46. **Vilo S.** et al. European Conference on Paediatric Anaesthesia Organized By de FEAPA and the Dutch Association of Paediatric Anaesthetists (SKA), Amsterdam, September 27-29th 2007: Results of the best free paper competition. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 1228-1235.
47. **Willat SM.** Sedation with midazolam *curr. Anesthesia* 2003;2:202-205.
48. **Young C.** Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:854-66.
49. **Zub D.** et al, Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatric Anesthesia* 2007; 15: 932-938



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Anexo 1

FECHA: México DF, a _____ de _____ del 2008

Por medio de la presente, yo el (la) C. _____
padre o tutor del menor: _____,
el cual cuenta con numero de afiliación al IMSS _____, acepto y
consiento la participación en el proyecto de investigación titulado: **“SEDACIÓN CON
DEXMEDETOMIDINA Vs MIDAZOLAM, COMO COADYUVANTE EN EL MANEJO ANESTÉSICO
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA DE MIEMBROS
PÉLVICOS”** registrado ante el Comité Local de Ética e Investigación en Salud o el CLIS, cuyo objetivo es
disminuir la ansiedad perioperatoria.

Hago constar que se me ha explicado el procedimiento completamente y que en ningún momento se pondrá en
peligro la integridad física de mi menor hijo, así mismo el investigador principal se ha comprometido a darme
información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su
tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los
procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la
investigación o con mi tratamiento en caso que esta interfiera con el tratamiento habitual del mismo, además de
que la atención será pertinente y adecuada para cada situación que se presente.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en el que considere
conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado
seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que
los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a
proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme
cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del Padre o Tutor

Nombre, matricula y firma del investigador

Nombre y firma del Testigo

Nombre y firma del Testigo

Dra. María del Pilar Guevara Ortigoza. Jefe del Servicio de Anestesiología. Adscrita a la UMAE Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narvaez”
Magdalena de las Salinas del IMSS. México, DF.

Dr. Edgar Jiménez Sánchez. Médico Residente del Tercer año de la especialidad en Anestesiología. Sede UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga
Mouret” del Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexo 2

Grupo 1:

Grupo 2:

Nombre del paciente:

Número de Afiliación:

Edad:

Peso:

Talla:

ASA:

Diagnostico:

	Basal	Ingreso a Sala	Momento del BNA	Inicio de cirugía	Incisión	Final de la cirugía	Ingreso a UCPA	Egreso de UCPA
TAS								
TAD								
FC								
FR								
SaO ₂								
Escala de sedación de Ramsay								

Tiempo total de sedación:

Tiempo de estancia en UCPA:

Tiempo total de recuperación del estado de alerta:

Valoración de la sedoanalgesia (escala de Ramsay modificada)

- I. Despierto, alerta y orientado. Rechazo del PI con movimientos o llanto vigoroso
- II. Letárgico. Despierto y orientado cuando se le habla. Rechazo del PI con movimientos o llanto débiles
- III. Letárgico. Sólo despierta con la estimulación física. Desorientado. No rechazo del PI. Movimientos o llanto muy leves
- IV. Ausencia de respuesta a estímulos físicos. No movimientos ni llanto durante el PI

Adaptada de: Ramsay M et al¹ y Hansen J, et al².
PI: procedimiento invasivo.