



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

"Estabilidad hemodinámica de pacientes sometidos a
colecistectomía laparoscópica con desflurano –
dexmedetomidina Vs desflurano –clonidina".

T E S I S

QUE PRESENTA:

DR. FRANCISCO JAVIER TAPIA SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:

ANESTESIOLOGIA

ASESOR: DR. HILARIO GUTIERREZ ACAR



AGOSTO 2010



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en la sección de postgrado e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la Dirección del Dr. Hilario Gutiérrez Acar.

Este trabajo de Tesis con No. PROT-02-36-2010, presentado por el alumno Francisco Javier Tapia Sánchez se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Hilario Gutiérrez Acar, con fecha del 9 de agosto del 2010 para su impresión final.

Tutor principal
Dr. Hilario Gutiérrez Acar.

Dr. Octavio Sierra Martínez
Dirección de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Dr. Gilberto Gómez Arrieta
Jefe de la División de Anestesiología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Médico Adscrito y Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Estabilidad hemodinámica de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con
desflurano-dexmedetomidina vs desflurano-clonidina.**

Colaboradores:

Dr. Hilario Gutiérrez Acar:

Profesor Titular del Curso de Anestesiología del Hospital General

Dr. Manuel Gea González.

Firma. _____

Dr. Francisco Javier Tapia Sánchez.

Médico Residente de tercer año de Anestesiología del Hospital General

Dr. Manuel Gea González.

Firma. _____

Dra. María Liliana Manzano Acevedo.

Médico Residente de tercer año de Anestesiología de Hospital General

Dr. Manuel Gea González.

Firma _____

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Celia por su cariño, amor y comprensión en los momentos difíciles.

A mi Papá por ser un gran hombre, por contribuir a superarme como persona y profesionalista, gracias a su ejemplo de lucha y superación.

A mi Mamá por sus consejos, valores inculcados y por la paciencia que siempre me tuvo.

A mis hermanos para quienes trato de ser el mejor de los ejemplos.

A mis maestros, por su apoyo académico y por haber compartido conmigo su sabiduría.

INDICE

Glosario	I
Resumen	II
Abstract	III
1. Introducción	1
2. Antecedentes.....	2
3. Marco de Referencia.....	7
4. Planteamiento del problema.....	8
5. Justificación.....	8
6. Objetivo	8
6.1 General.....	8
6.2 Particular.....	8
7. Hipótesis General.....	8
7.1 Hipótesis Nula.....	9
7.2 Hipótesis Alterna.....	9
8. Diseño.....	9
9. Material y Métodos	9
9.1. Universo de estudio.....	9
9.2. Tamaño de Muestra.....	9
9.3. Cegamiento.....	9
9.4. Criterios de Selección.....	9
9.5. Variables.....	10
9.6. Procedimiento.....	11
10. Hoja de Captura de Datos.....	12
11. Resultados.....	14
12. Consideraciones éticas.....	17
13. Discusión	17
14. Conclusiones.....	18
15. Bibliografía.....	19
16. Anexos.....	21

GLOSARIO.

CAM: Porcentaje de gas inhalado que se requiere para que el 50% de pacientes ante un estímulo quirúrgico, no se muevan.

Aclaración plasmática: Se define como el volumen del que se extrae por completo del fármaco por unidad de tiempo.

Biodisponibilidad: cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación.

Proteína G: Proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina.

ABREVIATURAS

TA. Tensión Arterial.
TAM. Tensión Arterial Media.
FC. Frecuencia Cardíaca.
ASA. American Society of Anesthesiologists
CAM: Concentración Alveolar Mínima
RVS: Resistencia Vascular Sistémica.
EEG: Electroencefalograma.
Ampc: Adenosin monofosfato cíclico.
CO2: Monóxido de carbono.
NO2: Óxido Nítrico

Estabilidad hemodinámica de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con desflurano-dexmedetomidina vs desflurano-clonidina.

RESUMEN:

Estabilidad hemodinámica de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con desflurano-dexmedetomidina vs desflurano-clonidina. Ensayo clínico controlado, ciego, prospectivo, longitudinal. **Antecedentes y objetivos:** Durante la cirugía laparoscópica se presentan cambios cardiovasculares importantes debido a la aplicación de CO₂ (neumoperitoneo) intraabdominal lo cual ocasiona incremento de las RVS, TA, así como disminución del retorno venoso durante el traoperatorio haciendo más susceptibles de inestabilidad hemodinámica a estos pacientes; con la aplicación de alfa 2 agonistas como la clonidina y/o dexmedetomidina podemos mejorar los patrones hemodinámicos, sobre todo a nivel cardiovascular produciendo una disminución de la presión arterial por activación de receptores alfa-2 postsinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico como la actividad vagal. Este estudio tuvo como objetivo determinar la estabilidad hemodinámica que se presenta en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por colecistitis crónica o aguda con el mantenimiento anestésico de desflurano y alfa 2 agonistas Vs desflurano y manejo habitual (sin alfa 2 agonistas). **Método:** 45 Pacientes ASA I o II, con edad entre 18 y 70 años asignados aleatoriamente en tres grupos: Grupo A (n=15) Sol. salina 0.9% (1 ml), Grupo B (n= 15) dexmedetomidina 1 mcg/kg peso (en 1 ml), Grupo C (n=15) Clonidina 1 mcg/kg peso (en 1 ml). Se administraron las muestras a cada paciente durante los primeros 10 minutos después de haber iniciado la inducción anestésica y se realizó monitoreo tipo I (TA, TAM y FC) con registro cada 5 min. **Resultado:** Obtuvimos inestabilidad hemodinámica en el 46% de los pacientes del grupo control (sol. Fisiológica), presentando un 13% de los pacientes hipotensión arterial y un 33 % hipertensión arterial lo cual nos representa del total de pacientes una $\chi^2 = 16.5$ y una $P = 0.002$ lo cual es altamente significativo. **Conclusiones:** Nuestro estudio muestra que los pacientes manejados con medicamentos alfa 2 agonistas presentan mayor estabilidad hemodinámica lo cual disminuye la morbi-mortalidad que se puede presentar por este tipo de procedimientos quirúrgicos.

ABSTRACT.

Hemodynamic stability of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with desflurane dexmedetomidine vs desflurane-clonidine. Controlled clinical trial, blinded, prospective, longitudinal. **Background and Objectives:** During laparoscopic surgery presents significant cardiovascular changes due to application of CO₂ (pneumoperitoneum) intraabdominal which causes an increase in SVR, BP, and decreased venous return during the making intraoperative hemodynamic instability more susceptible to these patients with the application of alpha 2 agonists such as clonidine and / or dexmedetomidine can improve hemodynamic patterns, particularly at the cardiovascular level leading to a decrease in blood pressure by activation of postsynaptic alpha-2 receptors in the nucleus of the solitary tract that modulates autonomic control and vagal activity. This study aimed at determining the hemodynamic stability that occurs in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for chronic or acute anesthetic maintenance with desflurane and desflurane vs alpha 2 agonists and current management (no alpha 2 agonists). **Method:** 45 patients ASA I or II, aged between 18 and 70 years randomly assigned to three groups: Group A (n = 15) Sol 0.9% saline (1ml), Group B (n = 15) dexmedetomidine 1 mcg / kg weight (1 ml), Group C (n = 15) clonidine 1 mcg / kg weight (1 ml). Samples were administered to each patient during the first 10 minutes after starting the induction of anesthesia and monitoring was carried type I (TA, TAM and FC) to record every 5 min. **Results:** We obtained hemodynamic instability in 46% of patients in the control group (Physiological Soln), representing an 13% of patients low blood pressure and hypertension by 33% which represents to us the total number of patients a $\chi^2 = 16.5$ and $P = 0.002$ which is highly significant. **Conclusions:** Our study shows that patients managed with alpha-

2 agonists drugs are more stable hemodynamic which reduces morbidity and mortality that can occur from this type of surgical procedures.

PALABRAS CLAVES: Estabilidad Hemodinámica, Desflurano, Dexmedetomidina, Clonidina, hipertensión, hipotensión, Tensión Arterial Media, Frecuencia cardiaca.

1. INTRODUCCION:

Los procedimientos laparoscópicos han revolucionado el campo actual de la cirugía, ginecología y urología moderna. La cirugía laparoscópica posee muchas ventajas en relación a la cirugía tradicional "A Cielo Abierto": Se puede hacer de carácter ambulatorio, hay una recuperación más rápida, y menos trauma de piel por dejar cicatrices muy pequeñas y menos dolor postoperatorio. Los procedimientos en los que más se utiliza actualmente la cirugía laparoscópica Incluyen: colecistectomía, apendicetomía, esterilización quirúrgica, endometritis, biopsia de ovarios, histerectomía, obstrucción intestinal por bridas y adherencias. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina, dexmedetomidina) proporcionan sedación, hipnosis, son ansiolíticos, analgésicos y simpaticolíticos. Son útiles como coadyuvantes a otros analgésicos, cuando se utilizan en el perioperatorio disminuyen las necesidades de anestésicos inhalatorios, de opiáceos intra y postoperatorios, atenúan las respuestas hemodinámicas a la intubación y proporcionan mayor estabilidad hemodinámica. En la cirugía laparoscópica durante el inicio del neumoperitoneo existe un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Otros estudios han demostrado que durante la insuflación del neumoperitoneo habrá un aumento del trabajo cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno. Debido a los cambios cardiovasculares importantes que se generan, la estabilidad hemodinámica es básica ya que la aplicación de CO₂ (neumoperitoneo) ocasiona incremento de las resistencias vasculares, presión arterial, así como disminución del retorno venoso en el transoperatorio, siendo un reto más dicha estabilidad. El objetivo de este estudio es determinar la estabilidad hemodinámica que se presenta en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica crónica o aguda con el mantenimiento anestésico de desflurano-dexmedetomidina vs mantenimiento anestésico desflurano-clonidina vs manejo habitual (sin alfa-2 agonistas).

2. ANTECEDENTES

El Desflurano es también un compuesto derivado del éter (metil-etil-éter), y del isoflurano, de quien se distingue por un cambio molecular (flúor por cloro); posee la menor solubilidad (0.42) en sangre y tejidos de todos los anestésicos inhalados, comparable únicamente con el óxido nitroso y un tercio menos que el isoflurano.

La solubilidad en grasa es de 19, significativamente inferior que la del isoflurano y sevoflurano. Es el menos potente de los agentes halogenados y el rango de su CAM es de 6.0 a 7.25% en adultos: en tanto que en niños, es de 9.16 en recién nacido y de 9.92 en lactante de 6 a 12 meses de edad, disminuyendo hasta los 12 años de 8.7 a 7.98% progresivamente. (1)

Los efectos cardiovasculares de este anestésico son similares a los del isoflurano, con buena estabilidad de la frecuencia cardíaca y presión arterial, como también de una disminución de la resistencia vascular sistémica (rvs), dosis-dependiente. No aumenta la actividad simpática, aun cuando elevaciones rápidas en su concentración pueden dar lugar a taquicardia e hipertensión. Este efecto puede permanecer hasta 4 min y atenuarse con opioides o por un incremento lento en la concentración, en niños no se ha reportado este efecto. (2,3)

El Desflurano tiene un olor irritante para la vía aérea, en concentraciones inspiradas mayores de 5% contienen la respiración, produce laringoespasma y disminuye la saturación de oxígeno, por lo que su uso como inductor está contraindicado. Sus efectos sobre el EEG y el flujo sanguíneo cerebral son similares al isoflurano; al igual que el sevoflurano potencia a los relajantes neuromusculares. La recuperación con el Desflurano es extremadamente rápida, tal y como se puede deducir de su solubilidad en sangre y tejidos. (4)

Como se manifiesta con el sevoflurano, en el lapso de la emergencia puede haber excitación debido a una percepción temprana del dolor, por esta razón debe planearse con anticipación la analgesia posoperatoria.

El Desflurano resiste la degradación. in vivo, sólo un 0.2% es metabolizado a flúor inorgánico. in vitro, no es degradado en presencia de hidróxido de sodio (sodalima) o de bario (baralima); pero, si la sustancia adsorbente se encuentra seca, por falta de humidificación, el Desflurano es degradado a monóxido de carbono. (5)

Agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina, dexmedetomidina) estos fármacos proporcionan sedación, hipnosis, son ansiolíticos, analgésicos y simpaticolíticos. Además tienen la ventaja de que sus efectos pueden ser revertidos por antagonistas alfa-2 adrenérgicos. Son útiles como coadyuvantes a otros analgésicos, cuando se utilizan en el perioperatorio disminuyen las necesidades de anestésicos inhalatorios, de opiáceos intra y postoperatorios, atenúan las respuestas hemodinámicas a la intubación y proporcionan mayor estabilidad hemodinámica.

Sin embargo, en ocasiones se ha observado bradicardia e hipotensión tras la administración de clonidina. Estos efectos, junto a la posible hipertensión de rebote que puede ocurrir tras su suspensión brusca han limitado su uso. (6) Al parecer, la acción analgésica de los agonistas alfa-2 está mediada por la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe un gran número de receptores alfa 2. La dexmedetomidina es un isómero de la medetomidina, un agonista adrenérgico altamente selectivo de los receptores alfa 2, con menor actividad sobre los alfa 1 que la clonidina y por tanto con menores efectos cardiovasculares de hipotensión y bradicardia. Estos fármacos se pueden administrar como analgésicos tanto por vía IV como por vía espinal, asociados a opiáceos o a anestésicos locales. La clonidina por vía intravenosa, intratecal o epidural causa una sedación y analgesia profunda sin depresión respiratoria. (7)

Dexmedetomidina

Es el d-enantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en Estados Unidos y Europa como agente sedante/analgésico de uso veterinario. La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico alfa 1 presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores alfa 2 / alfa 1; es un fármaco agonista alfa 2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, por receptor alfa 2 adrenérgico que el fármaco prototipo de éste grupo, clonidina.

Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(s)-[1-(2,3-dimetilfenil) etil] imidazol monoclóridato. Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, siendo su peso molecular de 236,7. El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de 157°C. es un sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar.

Farmacocinética

Se ha estudiado las dosis de administración por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbida, habiéndose calculado en voluntarios sanos tras una dosis IV, un volumen de distribución de 300 litros, presentando el fármaco una amplia distribución tisular y ajustándose su cinética a un modelo tricompartmental.

Se administró dexmedetomidina en forma de dosis únicas intramuscular de 0.5, 1 y 1.5 mcg/kg, schinin y cols, obtuvieron unos tiempo para lograr la máxima concentración plasmática de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas, una aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 l/h/kg y un volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 l/kg.

Talke y cols, estudiaron la farmacocinética de dexmedetomidina en pacientes quirúrgicos a los que se les administró una infusión continua de dexmedetomidina postoperatoria a la dosis necesaria para alcanzar una concentración plasmática de 60° picog/ml. De los resultados del estudio se dedujo que un modelo farmacocinética bicompartmental se ajustaba mejor a las características de dexmedetomidina, sin que la adición de un tercer compartimento se justificara, estadísticamente. Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a sero-albúmina y alfa 1-glicoproteína ácida. (8)

El metabolismo de la dexmedetomidina es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y n-metilación y tras estos pasos el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. En el hombre dexmedetomidina es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del citocromo p450; los dos enantiómeros de la medetomidina, dexmedetomidina y el l-enantiómero mpv-1441, se comportan como inhibidores in vitro del sistema microsomal p450, pero sólo tienen efectos clínicamente significativos.

El metabolismo de dexmedetomidina se ve seriamente afectado por la insuficiencia hepática. los pacientes con falla hepática grave a los que se les administró dexmedetomidina, mostraron un significativo aumento del volumen de distribución (3.2 frente a 2.2 l/kg) y la vida media de eliminación (7.5 frente a 2.6 horas), junto con una disminución de su aclaramiento plasmático (0.32 en la insuficiencia hepática frente a 0.64 l/h/kg., por otro lado, en 6 voluntarios con insuficiencia renal la farmacocinética de dexmedetomidina difirió poco de los parámetros hallados en voluntarios sanos, siendo la única diferencia encontrada que la vida media de eliminación se vio acortada en los voluntarios con insuficiencia renal (113,4 +/- 11,3 frente a 136.5 +/- 13 minutos; p <0.05), aunque la sedación se prolongó más en los voluntarios con enfermedad renal. (8)

Mecanismo de acción

Es mediante su unión al receptor alfa 2 adrenérgico. El receptor alfa 2 adrenérgico media sus efectos mediante la activación de proteínas G; 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 ciclase, 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 proteína quinasa., 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 tipo de canales de potasio, hiperpolarización de célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal., se han realizado numerosos trabajos para dilucidar los mecanismos que explicarían de forma particular las principales acciones farmacológicas de dexmedetomidina. (9)

Acción antinociceptiva: dexmedetomidina ejerce su acción antinociceptiva predominantemente sobre el receptor alfa 2 adrenérgico de la médula espinal. La administración sistémica de alfa-2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal de estos agentes sólo determina una acción antinociceptiva. Sin embargo, pese al concepto de que la analgesia proporcionada por dexmedetomidina, es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el locus cerúleos produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas alfa 2 como atipamezole tanto a nivel del locus cerúleos, como intratecalmente. Acciones hipnótico-sedantes a dosis sedantes disminuyen de forma dosis-dependiente las concentraciones de gmpc, cerebeloso, siendo éste efecto inhibido por el antagonista yohimbina.

A nivel de receptores, dexmedetomidina ejercería su acción hipnótico-sedante a nivel del locus cerúleos mediante su unión a receptores alfa 1 adrenérgicos de este grupo celular, que provocarían una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina, siendo este efecto inhibido por el antagonismo selectivo alfa 2 atipamezole. Al inhibir la liberación de noradrenalina en el locus cerúleo, 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, que están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño.

Acción anestésica una de las propiedades farmacológicas de los alfa 2 agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto estaría en relación y podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los alfa 2 agonistas, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los alfa 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, provocada por los alfa 2 agonistas.

Acciones cardiovasculares se deben a la estimulación de receptores alfa 2 adrenérgicos a nivel medular y cerebral y también periféricos. El ascenso inicial de la presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debería al estímulo de receptores alfa 2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardiaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardiaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que dejaría el tono vagal sin oposición. Para otros autores también podría deberse a una reducción presináptica de la liberación de noradrenalina o aun efecto vagomimético directo. La hipotensión subsiguiente que sigue a la hipertensión inicial es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores alfa 2 presináptico, mientras que también se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos. En el caso de dexmedetomidina no se conoce ni la localización, ni el receptor responsable de la acción hipotensiva a nivel central. (10)

Acciones ventilatorias: tienen una 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 3-5mmhg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápica. (11)

Acciones renales: inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales.

Acciones endocrinas: la estimulación de receptores alfa 2 localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina.

Acciones intestinales: disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los alfa 2 agonistas sobre los receptores alfa 2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la

liberación de acetilcolina. Los alfa 2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los alfa 2 adrenoceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. Acciones oculares: descienden la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos central y periférico.

Farmacodinamia

Efectos Analgésicos: en 1974 paalzow fue el primero en demostrar el efecto analgésico de los alfa 2 agonistas, los estudios en humanos han llevado a cabo en voluntarios sanos o pacientes sometidos a diversos tipos de cirugías, a dosis 0.25 a 1 mcg/kg IV causando un descenso significativo en la puntuación de la escala visual analógica en pruebas de dolor causando por un torniquete. (9)

Administrada a pacientes que se iban a intervenir de histerectomía abdominal, dexmedetomidina fue tan efectiva como fentanilo para lograr un efecto analgésico. En pacientes de cirugía ambulatoria de la mano, la premedicación con 1 mcg/kg causó una disminución significativa de las necesidades de analgésicos opiáceos y en el postoperatorio ningún paciente del grupo tratado requirió analgesia suplementaria.

En el posoperatorio de la cirugía del bloqueo tubárico 0.4mcg/kg IV de dexmedetomidina fueron tan efectivos como una dosis de oxicodona en el alivio del dolor posoperatorio y superiores a diclofenaco, causando una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea. Pacientes posoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron dexmedetomidina o placebo para conseguir la sedación posoperatoria, el consumo de morfina como analgésico fue un 50% menos en los pacientes sedados con dexmedetomidina.

Sedantes e hipnóticas dexmedetomidina indujo un estado de sedación en voluntarios que fue valorado mediante una escala análoga visual y mediante métodos objetivos, empleando el análisis de los movimientos sacádicos oculares (movimientos oculares rápidos que tienen la finalidad de poder cambiar rápidamente la fijación ocular de un objeto a otro, y que se ven alterados en los estados de sedación), éste efecto fue dosis dependiente. Un estudio reciente realizado a 7 voluntarios en los que se administró dexmedetomidina en infusión continua de 50 minutos de duración tras una dosis de carga, se obtuvo un claro efecto sedante medido mediante escala visual analógica, descenso de las puntuaciones de la observer assesment of alertness/sedation de un 31 – 37% y descenso del índice bispectral o bis de un 31 – 36%. además, los voluntarios pudieron ser despertados con suma facilidad, volviendo a valores de bis a sus cifras normales con rapidez.

Comparado con midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía superficial 2.5mcg/kg/ min de dexmedetomidina, fueron tan efectivos como 0.7 mcg/kg de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam, en este estudio la dexmedetomidina atenuó el delirio posanestésico inducido por ketamina.

Cardiovascular: voluntarios a los cuales se les administro dexmedetomidina a varias dosis (12.2 - 75 mcg IV) causó un descenso dosis dependiente de las presiones sistólicas y diastólicas, observándose una pequeña respuesta inicial hipertensiva tras la inyección de la dosis más alta, con un descenso de la frecuencia cardíaca.

Respiratorias: dexmedetomidina en general tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación. En siete voluntarios sanos que recibieron una infusión de 0.2 -0.6mcg por kg por hora por espacio de 50 minutos, no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios medidos (8).

Endocrinometabólica: dexmedetomidina tiene efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso que se continúa incluso una hora después de acabada la infusión. Tienen acciones relacionadas con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes., se ha demostrado la disminución de hasta 92% de noradrenalina plasmática, así como el incremento de los niveles de glucemia tras su administración.

La dosificación de dexmedetomidina es dosis inicial en carga 1mcg a 6mcg/kg/hora durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0.2 a 0.7 mcg/kg/hora por vía IV. Fue aprobada por la FDA en diciembre del 1999. En conclusión es un fármaco que ha sido estudiado a nivel preclínico y clínico presentando unas interesantes características farmacológicas en cuanto a sus propiedades

analgésicas, disminución de los requerimientos de otros fármacos, sedantes y disminución de la liberación de catecolaminas, con unos efectos adversos relativamente predecibles, derivados de sus acciones como alfa 2 agonistas, todo esto lo convierte en una alternativa para pacientes que requieran analgesia.(9)

Los procedimientos laparoscópicos han revolucionado el campo actual de la cirugía, Ginecología y Urología modernas; de manera tal que los posgrados quirúrgicos de hoy en día incluyen dentro de sus programas la cirugía laparoscópica como parte de la formación del cirujano. La cirugía laparoscópica posee muchas ventajas en relación a la cirugía tradicional "A Cielo Abierto": Se puede hacer de carácter ambulatorio, hay una recuperación más rápida, y menos trauma de piel por dejar cicatrices muy pequeñas y menos dolor postoperatorio.

El concepto de laparoscopia fue acreditado a Kellig quien en 1920 visualizo los órganos abdominales de un perro utilizando cistoscopia. En 1923, Jacobeus publicó su experiencia en laparoscopia en sujetos humanos. Originalmente se utilizó aire atmosférico como agente para insuflar la cavidad abdominal para la laparoscopia, a través unas jeringas que atravesaban la cavidad abdominal por unos orificios hechos para este fin. Este método resultó lento y tedioso, por lo que eventualmente fue remplazado por la caja de Maxwell, el cual era un aparato que originalmente era utilizado para la producción de neumotórax artificiales en pacientes tuberculosos. El aire era barato pero lento de absorberse y si era retenido en el peritoneo o inadvertidamente inyectado en el mesenterio, conducía a un prolongado y severo dolor. En 1933, Fereaus recomendó el uso de CO₂ como agente de insuflación. Era económico, fácilmente disponible, no combustible y su absorción muy rápida, por tanto no causaba dolor en el postoperatorio.

Indicaciones y contraindicaciones:

Los procedimientos en los que más se utiliza actualmente la cirugía laparoscópica Incluyen: colecistectomía laparoscópica (que es la cirugía más frecuente por vía laparoscópica), esterilización quirúrgica, endometritis, cura de adherencias intrabdominales y ginecológicas, biopsia de ovarios, histerectomía y algunos otros procedimientos. En el área de emergencia tenemos las colecistitis agudas, apendicitis agudas y obstrucción intestinal por bridas y adherencias.

Dentro de las contraindicaciones de la cirugía laparoscópica vamos a mencionar pacientes con discrasias sanguíneas, o coagulopatías no corregidas, sepsis de punto de partida intrabdominal con peritonitis severa, Patologías cardiorrespiratorias como la insuficiencia cardíaca o respiratoria. Aunque enfermedades crónicas como el asma bronquial, diabetes, hipertensión arterial o insuficiencia vascular sistémica tienen una contraindicación relativa, dependerá del criterio del anestesiólogo el dar curso a la intervención siempre que se encuentre compensado el paciente.

Cambios fisiológicos durante la Anestesia:

Durante la anestesia en cirugía laparoscópica vamos a encontrar una serie de cambios fisiopatológicos que dependerán de la insuflación de CO₂ dentro de la cavidad abdominal, produciéndose alteraciones hemodinámicas, respiratorias, metabólicas y en otros sistemas los cuales debemos tener en cuenta para su manejo y conocer sus probables complicaciones.

-Alteraciones Hemodinámicas: Los cambios hemodinámicos que se observan durante la cirugía laparoscópica van a estar determinados por los cambios de posición a que están sometidos los pacientes y por el efecto mecánico que ejerce la compresión del CO₂ dentro de la cavidad peritoneal. Durante la inducción anestésica, las presiones de llenado del ventrículo izquierdo disminuyen provocando a su vez una disminución del índice cardíaco, manteniendo igual la presión arterial media. Estos cambios son debidos probablemente a la acción depresora de los fármacos inductores como también por la disminución del retorno venoso por la posición del paciente. Al comenzar la insuflación del peritoneo con CO₂, se va a producir un aumento de la presión arterial tanto sistémica como pulmonar lo cual provoca una disminución del índice cardíaco, manteniendo igual la presión arterial media.

La distensión del peritoneo provoca la liberación de catecolaminas que desencadenan una respuesta vasoconstrictora. Hay elevación de presiones de llenado sanguíneo durante el

neumoperitoneo, debido a que el aumento de la presión intrabdominal provocará una redistribución del contenido sanguíneo de las vísceras abdominales hacia el sistema venoso, favoreciendo un aumento de las presiones de llenado. También se ha observado una disminución del flujo venoso femoral, cuando aumenta la presión intrabdominal por hiperinsuflación, como consecuencia hay disminución del retorno venoso y la caída de la precarga cardíaca. En resumen, durante el inicio del neumoperitoneo existe un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Otros estudios han demostrado que durante la insuflación del neumoperitoneo habrá un aumento del trabajo cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno.

3. MARCO DE REFERENCIA.

Venn y cols, han investigado la farmacocinética de dexmedetomidina administrada en infusión continua en pacientes que requerían de cuidados intensivos postoperatorios, los principales valores obtenidos fueron: la vida media de distribución duró 8.6 minutos, la vida media terminal fue de 3.14 horas, el volumen de distribución en estado de equilibrio alcanzó 173 litros y el aclaramiento medio fue de 48.3 l/hora, concluyendo los autores que las variables farmacocinéticas de dexmedetomidina observadas en el postoperatorio de pacientes que requieren cuidados intensivos fueron similares a los previamente encontrados en voluntarios, con la excepción del volumen de distribución en estado de equilibrio, a las 2 horas de la administración de una dosis de dexmedetomidina, se encuentra un 12.5% en la circulación fetal, mientras que el 48.1% se encuentra en la placenta. Administración por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, apreciándose un efecto sedante obvio entre 1 a 2 horas después de su administración.(8)

J. Feld y Cols; reportan la actividad autonómica con dexmedetomidina o fentanilo en infusión con Desflurano, utilizando éstos fármacos para cirugía gástrica por laparoscopia, esto en 40 pacientes con índice de masa corporal de 50 %. Un grupo de 20 pacientes reciben dexmedetomidina a 0.5 mcg/kg en infusión por 10 min, y luego 0.4 mcg/kg/h. Otro grupo de 20 pacientes reciben fentanilo 0.5 mcg/kg en bolo, seguido de 1 mcg/kg/h, durante la anestesia con mantenimiento a base de Desflurano.

Se cuantificó tensión arterial, frecuencia cardíaca, así como el consumo del Desflurano a través del dial o regulador de vaporizador, con análisis de la respuesta espectral, o estado de alerta del paciente, esto cada 20, 40, 60 min, después de la intubación, así como en la extubación.

Respecto al consumo del Desflurano fue de 4% y 6% para pacientes con administración de dexmedetomidina y de 4.1% a 7% para fentanilo, indicando un requerimiento similar en ambos grupos. La actividad simpática (TA, FC) y el análisis espectral, disminuyó hasta un 50% en ambos grupos durante la anestesia, siendo mayor con dexmedetomidina. (17)

De Deyne C, realiza un estudio doble ciego para observar los efectos anestésicos con clonidina durante mantenimientos con sevoflurano y valora el espectral, así como variabilidad con el electroencefalograma y la relación como hipnótico. Esto en pacientes sometidos a cirugía electiva por laparoscopia. El grupo control recibió 15 min. antes de la inducción con sevoflurano, 3 mcg/kg peso de clonidina, el otro fue el grupo placebo. En ambos grupos se infiltró Bupivacaína en el sitio de incisión como analgésico, se hicieron análisis del bis a los 40 y 50 min. Se concluye que la clonidina no disminuyó los requerimientos anestésicos con sevoflurano, pero si hubo una gran estabilidad hemodinámica durante el evento quirúrgico-anestésico. Así como una disminución de los requerimientos analgésicos en el posoperatorio. (18)

G. Turan, cita en el 2008, la comparación de dexmedetomidina, remifentanil y esmolol para el control de la hipotensión durante la anestesia en cirugía de timpanoplastía. Estudiando a 70 pacientes, de 18 a 60 años, ASA I, II, programados para timpanoplastía. Todos los pacientes se premedicaron con diazepam 10 mg IV, divididos en tres grupos: dexmedetomidina a 1 mcg/kg en bolo, seguido de infusión de mantenimiento a 0.2 – 0.7 mcg/kg de peso. El del grupo de remifentanilo 0.2 – 0.5 mcg/kg/min., el del grupo de esmolol 0.5 mg/kg en bolo en un min., seguido de una infusión de 50 a 300 mcg/kg/min. Se tomó la TA, FC, PAM, considerando como inestabilidad por hipotensión aquellos pacientes que disminuían un 40% sobre sus signos basales; se administró de mantenimiento el gas inhalado Desflurano entre 3 y 6%, así como con NO₂ al 50%. De todos los pacientes se excluyeron 10 por hipotensión que respondieron a la interrupción del medicamento y no existieron diferencias significativas estadísticas en los grupos demográficos, por lo que sugieren vigilar respuestas hemodinámicas durante el transoperatorio, consumiendo menos Desflurano los pacientes que mezclaron óxido nítrico (NO₂). (19)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la estabilidad hemodinámica que presentan los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por colecistitis crónica o aguda con mantenimiento anestésico a base de desflurano-dexmedetomidina vs desflurano-clonidina vs el manejo habitual (sin alfa-agonistas)?

5. JUSTIFICACIÓN.

Debido a los cambios cardiovasculares importantes que se generan entre otros, en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, la estabilidad hemodinámica es básica ya que la aplicación de CO₂ (neumoperitoneo) ocasiona incremento de las resistencias vasculares, presión arterial, así como disminución del retorno venoso en el transoperatorio, siendo un reto más dicha estabilidad; con la aplicación de alfa 2 agonistas como la clonidina y/o dexmedetomidina podemos mejorar los patrones hemodinámicos debido a sus múltiples efectos, sobre todo a nivel cardiovascular produciendo una disminución de la presión arterial por activación de receptores alfa-2 postsinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico como la actividad vagal, y el locus cerúleos, que es el núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral.

Otros núcleos implicados en estas acciones de los alfa 2 agonistas, son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, que reducen la actividad simpática. Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. Así mismo se ha observado que la dexmedetomidina puede suplir al fentanil en cirugía bariátrica, con estabilidad hemodinámica y con menor consumo de analgésicos en el posoperatorio para control del dolor, así como mejor respuesta verbal a la extubación en el posoperatorio, con un despertar más rápido y alerta.

6. OBJETIVO.

6.1 GENERAL

Determinar la estabilidad hemodinámica que se presenta en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por colecistitis crónica o aguda con el mantenimiento anestésico de desflurano-dexmedetomidina vs mantenimiento anestésico desflurano-clonidina vs manejo habitual (sin alfa-agonistas) por medio de monitoreo tipo I (medición de presión arterial, frecuencia cardíaca y presión arterial media)

6.2 PARTICULAR

Determinar la estabilidad hemodinámica en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con mantenimiento anestésico a base de Desflurano-Dexmedetomidina

Determinar la estabilidad hemodinámica en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con mantenimiento anestésico a base de Desflurano-Clonidina

Determinar la estabilidad hemodinámica en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con mantenimiento anestésico a base de Desflurano (manejo habitual)

7. HIPÓTESIS GENERAL

Si el uso de Desflurano con alfa 2-agonistas proporciona mayor estabilidad hemodinámica en pacientes con colecistitis crónica o aguda sometidos a cirugía laparoscópica entonces la morbi-mortalidad podrá verse disminuida.

7.1 Hipótesis nula

Los pacientes con colecistitis crónica o aguda sometidos a cirugía laparoscópica con mantenimiento anestésico a base de Desflurano con alfa 2-agonistas presentaran igual estabilidad hemodinámica que los pacientes mantenidos con Desflurano (manejo habitual).

7.2 Hipótesis alterna

Los pacientes con colecistitis crónica o aguda sometidos a cirugía laparoscópica con mantenimiento anestésico a base de Desflurano con alfa 2-agonistas presentaran diferente estabilidad hemodinámica que los pacientes mantenidos con Desflurano (manejo habitual).

8. DISEÑO.

Ensayo clínico controlado, ciego, prospectivo, longitudinal.

9. MATERIALES Y MÉTODO.

9.1 Universo de estudio.

Todos los pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda o crónica (programada) de la consulta de Cirugía General del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

9.2 Tamaño de la muestra

Participaran 45 pacientes divididos en tres grupos:

Cada grupo de 15 pacientes

9.3. CEGAMIENTO

La preparación de las soluciones con el fármaco para el mantenimiento anestésico por un anestesiólogo.

Grupo control con sol. salina 0.9% (1 ml)

Grupo experimental dexmedetomidina 1 mcg/kg peso (en 1 ml)

Grupo experimental clonidina 1 mcg/kg peso (en 1 ml)

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

Aleatorio en base a tabla de Excel

Tamaño de la muestra:

Estudio comparativo, la diferencia que espera encontrar entre los grupos es de:

30% el rango de variación de ambos casos:

Número de grupos 3, número de casos por grupo: 15.

Características del grupo control y del (los) grupo(s) experimental(es)

9.4. Criterios de selección para los tres grupos:

9.4.1 Criterios de Inclusión.

Pacientes programados o de urgencia para realización de colecistectomía laparoscópica con diagnóstico clínico y por ultrasonido con valoración pre-anestésica que autoricen consentimiento informado.

Pacientes de 18 a 70 años de ambos sexos.

Con condiciones ASA I y ASA II. (ASA I: Sin trastorno orgánico, bioquímico o psiquiátrico. El proceso patológico por el cual se realiza la operación es localizado y no entraña ningún

compromiso sistémico; ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención).

Sin datos de alergia o sensibilidad a los alfa 2 agonistas adrenérgicos (Dexmedetomidina, Clonidina).

Sin trastornos de conducción eléctrica (arritmias, bradicardia, taquicardia).

Sin tratamiento con beta bloqueadores o diuréticos.

Sin cardiopatía congénita o adquirida.

9.4.2. Criterios de exclusión.

Mujeres en cualquier etapa de embarazo o sospecha de éste.

9.4.3 Criterios de eliminación.

Pacientes con modificaciones en sus variables (presión arterial media y frecuencia cardiaca) mayor al 30% de sus cifras basales.

Pacientes Hipertensos con TA igual o mayor a 190/100 al ingresar a sala de quirófano o que en el transoperatorio presenten cifras igual o mayor a 190/100 mmHg y que tengan que usar antihipertensivos intravenosos en el transoperatorio.

Pacientes sanos con bradicardia sostenida con cifras igual o menor a 40 latidos por minuto al ingresar a sala de quirófano o durante el transoperatorio y que no respondan a la administración de atropina.

Pacientes con bradicardia debido al uso de betas bloqueadores o diuréticos.

Pacientes posoperados que requieran ventilación mecánica después de la cirugía.

Pacientes con sangrado mayor al permisible o en estado de choque después de la cirugía

Paciente que se convierta la cirugía a laparotomía exploradora (abierta)

Pacientes donde la cirugía se prolongue a mas de dos horas

9.5. Definición de variables

Independientes. Son causa de variación de los fenómenos en estudio (Causa)		Dependientes. Datos que son efecto de las variables independientes en estudio (Efecto)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo	Estabilidad Hemodinámica	(estable / no estable) presión arterial, frecuencia cardiaca y presión arterial media
Sexo	Nominal		
Tipo de colecistitis	Nominal		
Grupo (Intervención)	Nominal	Aplicación de atropina y/o efedrina	nominal

Independientes

Grupo A) control con sol. Salina

Grupo B) dexmedetomidina 1 mcg/kg peso

Grupo C) clonidina 1 mcg/kg peso

Dependientes

La estabilidad hemodinámica, será en los pacientes que con cifras tensionales dentro de parámetros normales, registrando sus basales: TA, FC, PAM.

Considerando estable aquel paciente que no modifique más del 30% sus cifras en relación a sus basales. De lo contrario será Inestable, tomando en cuenta que a los tres grupos se les registrará signos vitales (TA, FC, PAM) cada 5 min y analizará cada 30 min.

9.6. Descripción de procedimientos.

Valoración preanestésica: consiste en la elaboración de historia clínica, exploración física, revisión de estudios de laboratorio y gabinete, así como valoración cardiovascular para pacientes con clasificación en su estado físico ASA II antes de realizar el procedimiento anestésico.

Cegamiento, paciente, evaluar la estabilidad

Valoración preanestésica, que cumpla criterios de selección.

Técnica Anestésica empleada: Anestesia General Balanceada:

Premedicación, metoclopramida 10 mg IV u ondansetron 4 mg IV, así como ranitidina 50 mg IV

Monitoreo tipo I: adaptar cables para toma de tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiografía, SaO₂ y capnografía

Oxigenación con puntas nasales a razón de 3 l/min, previa a la inducción

Inducción; Propofol 2 mg/kg IV

Narcosis: Fentanil 3-4 mcg/kg IV, mantenimiento de 2 mcg/kg/h

Relajación Muscular; Vecuronio 0.08 – 0.1 mg/kg IV, o rocuronio .05-1mg/kg IV

Intubación Orotraqueal, con sonda Ruhs, globo inflable

Mantenimiento: Desflurano a CAM (Concentración alveolar mínima) ideal, con O₂ 2 l/min

Dentro de los primeros 10 min de iniciada la inducción anestésica se administraran en 100cc de sol. Salina mezclada con la dosis del grupo A) control, mezclar un ml de sol. salina, grupo B) dexmedetomidina a 1 mcg/kg de peso mezclada y llevada a 1 ml, y el grupo C) Clonidina 1 mcg/kg de peso mezclada y llevada a 1 ml.

Se llevara registro de los signos vitales cada 5 min, como se realiza el manejo transanestésico habitual.

Todos con una carga de líquidos de 10 ml/kg de peso previo a la inducción, posteriormente con el cálculo según las pérdidas, egresos, ingresos.

Otros Medicamentos: Antibióticos.

Analgésicos AINES y opioides (ketorolaco 60 mg IV o metamizol 2 gr IV y Tramadol 1-2 mg kg IV)

Líquidos habituales (Solución hartmann o solución fisiológica) dependiendo de los requerimientos por pérdidas.

Emersión por lisis o revirtiendo el relajante neuromuscular con neostigmina a dosis habitual (0.03 – 0.05 mcg/kg) si fuera el caso.

Extubación, con vigilancia de signos vitales, oxigenación, ventilación espontánea.

10. Hoja de captura de datos. Anexo 1

Nombre: _____
Fecha: _____
Edad: _____
No. Exp: _____
Sexo: _____
Peso: _____
Diagnòstico: _____
Procedimiento QX: _____
TA basal: _____ mmHg, **FC basal:** _____ latidos x min
TAM basal: _____ mmHg **Grupo:** _____ **Gas:** _____ %

		0	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	
Fármacos	240															
	230															
	220															
	210															
	200															
	190															
	180															
	170															
	160															
Tensión Art.	150															
Sistòlica	140															
Diastòlica	130															
FC	120															
TAM	110															
	100															
	90															
	80															
	70															
	60															
	50															
	40															
CO2	30															
halogenado	20															
O2	10															
	0															

Calendario:

- 1.- Revisión bibliográfica. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 2 meses
- 2.- Elaboración del protocolo. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 4 meses
- 3.- Obtención de la información. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 2 meses
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 1 mes
- 5.- Elaboración del informe técnico final. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 1 mes
- 6.- Divulgación de los resultados. Indique el tiempo que invertirá mes(es): 1 mes

Fecha de inicio: indique la fecha de inicio considerando desde la investigación bibliográfica. Fecha de terminación: indique la fecha de terminación.

Inicio: Julio - 2009

Termino: Julio – 2010

Recursos.

Recursos Humanos.

Investigador: Nombre del investigador responsable Dr. Hilario Gutiérrez Acar

Actividad asignada: -Realizar el protocolo, recabar la información con bibliografía, investigar últimos reportes sobre el tema, así como el sorteo para elegir los tres grupos: A) control, B) dexmedetomidina, C) clonidina, todo esto anotando en papeles los grupos respectivamente, siendo aleatorizado, donde dependiendo del grupo se aplicará la muestra de 1 ml en 100cc de sol. Salina, para luego proporcionarla al investigador principal para que ya intubado el paciente, inicie la infusión intravenosa en los primeros 10 min en bolo. Supervisaré el cumplimiento de las actividades de los médicos asociados.

Nombre del investigador principal (s): Dr. Francisco Javier Tapia Sánchez

Actividad asignada: - Administrará la muestra según sea del grupo a, b, c de los 100 cc de sol. Salina, a su vez llevará a cabo la técnica anestésica general con Desflurano de mantenimiento, estando pendiente de los cambios y estabilidad hemodinámica que se presenten durante el acto anestésico, y administrará los fármacos que se requieran según parámetros de signos vitales, así como la extubación y el pase del paciente a recuperación.

Nombre del Investigador Asociado: Dra. María Liliana Manzano Acevedo

Actividad asignada: - Administrará la muestra según sea del grupo a, b, c de los 100 cc de sol. Salina, a su vez llevará a cabo la técnica anestésica general con Desflurano de mantenimiento, estando pendiente de los cambios y estabilidad hemodinámica que se presenten durante el acto anestésico, y administrará los fármacos que se requieran según parámetros de signos vitales, así como la extubación y el pase del paciente a recuperación

Número de horas por semana que dedicará a la investigación.

Nombre del investigador responsable:

-Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Dedicare 30 h por semana

Nombre del investigador(es) principal(s):

-Dr. Francisco Javier Tapia Sánchez
Dedicaré 30 h por semana.

Nombre del investigador (es) Asociado (s):

-Dra. María Liliana Manzano Acevedo.
Dedicaré 15 hrs por semana.

Recursos materiales.
 Todo proporcionado por el hospital sede.
 Recursos financieros.

Cargo	Sueldo neto mes	Sueldo por hora / 190
Adscrito	21,000	110
Residente III	10,800	57

11. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

En este estudio se incluyeron 45 pacientes divididos en tres grupos de 15 pacientes cada uno, la distribución de los pacientes y la asignación a cada grupo fue de forma aleatoria.

EDAD

No. Paciente	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	37	34	31
2	43	40	38
3	55	39	55
4	46	25	28
5	60	50	45
6	44	59	36
7	52	20	28
8	25	50	56
9	18	41	39
10	31	33	61
11	45	62	52
12	52	56	58
13	30	27	46
14	58	62	28
15	64	36	41
PROMEDIO	44	42.266667	42.8
DESVEST	13.517185	13.640626	11.552365

GENERO

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	total
Hombres	6	9	7	22
Mujeres	9	6	8	23
Total	15	15	15	45

PACIENTES GRUPO 1

Paciente	Sexo	Edad	Inestabilidad
1	1	43	Hipertensión
1	1	46	Normotenso
1	1	44	Hipertensión
1	1	25	Hipotensión
1	1	18	Normotenso
1	1	45	Normotenso
1	1	52	Hipertensión
1	1	58	Normotenso
1	1	64	Normotenso
1	2	37	Hipotensión
1	2	55	Hipertensión
1	2	60	Normotenso
1	2	52	Hipertensión
1	2	31	Normotenso
1	2	30	Normotenso

PACIENTES GRUPO 2

Paciente	Sexo	Edad	Inestabilidad
2	1	34	Normotenso
2	1	39	Normotenso
2	1	50	Normotenso
2	1	59	Normotenso
2	1	20	Normotenso
2	1	27	Normotenso
2	2	40	Normotenso
2	2	25	Normotenso
2	2	50	Normotenso
2	2	41	Normotenso
2	2	33	Normotenso
2	2	62	Normotenso
2	2	56	Normotenso
2	2	62	Normotenso
2	2	36	Normotenso

PACIENTES GRUPO 3

Paciente	Sexo	Edad	Inestabilidad
3	1	31	Normotenso
3	1	55	Normotenso
3	1	45	Normotenso
3	1	28	Normotenso
3	1	61	Normotenso
3	1	52	Normotenso
3	1	58	Normotenso
3	1	46	Normotenso
3	2	38	Normotenso
3	2	28	Normotenso
3	2	36	Normotenso
3	2	56	Normotenso
3	2	39	Normotenso
3	2	28	Normotenso
3	2	41	Normotenso

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento inferencial.

13. DISCUSION

En nuestro estudio realizado el cual es un ensayo clínico controlado, ciego, prospectivo, longitudinal determinamos la estabilidad hemodinámica que se presenta en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por colecistitis crónica o aguda con el mantenimiento anestésico de desflurano-dexmedetomidina Vs mantenimiento anestésico desflurano-clonidina Vs manejo habitual (sin alfa- 2 agonistas) por medio de monitoreo tipo I (medición de presión arterial, frecuencia cardíaca y presión arterial media).

Los procedimientos laparoscópicos han revolucionado el campo actual de la Cirugía, Ginecología y Urología modernas; debido a que posee muchas ventajas en relación a la cirugía tradicional "A Cielo Abierto": Se puede hacer de carácter ambulatorio, hay una recuperación más rápida, y menos trauma de piel por dejar cicatrices muy pequeñas y menos dolor postoperatorio.

Durante la anestesia en cirugía laparoscópica vamos a encontrar una serie de cambios fisiopatológicos que dependerán de la insuflación de CO₂ dentro de la cavidad abdominal, produciéndose alteraciones hemodinámicas, respiratorias, metabólicas y en otros sistemas. Los cambios hemodinámicos que se observan durante la cirugía laparoscópica van a estar determinados por los cambios de posición a que están sometidos los pacientes y por el efecto mecánico que ejerce la compresión del CO₂ dentro de la cavidad peritoneal. Al comenzar la insuflación del peritoneo con CO₂, se va a producir un aumento de la presión arterial tanto sistémica como pulmonar lo cual provoca una disminución del índice cardíaco, manteniendo igual la presión arterial media.

La distensión del peritoneo provoca la liberación de catecolaminas que desencadenan una respuesta vasoconstrictora. Hay elevación de presiones de llenado sanguíneo durante el neumoperitoneo, debido a que el aumento de la presión intrabdominal provocará una redistribución del contenido sanguíneo de las vísceras abdominales hacia el sistema venoso, favoreciendo un aumento de las presiones de llenado. También se ha observado una disminución del flujo venoso femoral, cuando aumenta la presión intrabdominal por hiperinsuflación, como consecuencia hay disminución del retorno venoso y la caída de la precarga cardíaca. En resumen, durante el inicio del neumoperitoneo existe un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Otros estudios han demostrado que durante la insuflación del neumoperitoneo habrá un aumento del trabajo cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno.

J. Feld y Cols; reportan la actividad autonómica con dexmedetomidina o fentanil en infusión con Desflurano, utilizando éstos fármacos para cirugía gástrica por laparoscopia, en donde se cuantifico tensión arterial, frecuencia cardíaca, así como el consumo del Desflurano a través del dial o regulador de vaporizador, con análisis de la respuesta espectral, o estado de alerta del paciente. La actividad simpática (TA, FC) y el análisis espectral, disminuyó hasta un 50% en ambos grupos durante la anestesia, siendo mayor con dexmedetomidina. (17)

De Deyne C, realiza un estudio doble ciego para observar los efectos anestésicos con clonidina durante mantenimientos con sevoflurano y valora el espectral, así como variabilidad con el electroencefalograma y la relación como hipnótico; esto en pacientes sometidos a cirugía electiva por laparoscopia. En este estudio se concluye que la clonidina no disminuyo los requerimientos anestésicos con sevoflurano, pero si hubo una gran estabilidad hemodinámica durante el evento quirúrgico-anestésico. Así como una disminución de los requerimientos analgésicos en el posoperatorio. (18)

En cuanto a este tipo de estudios, no se han encontrado reportados en la bibliografía, ninguno que describa la comparación sobre estabilidad hemodinámica en cirugía laparoscópica con administración de fármacos alfa 2 agonistas.

Para obtener la mayor estabilidad hemodinámica de cada paciente se administro en infusión continua durante los primeros 10 minutos de haber iniciado la inducción anestésica la administración de los medicamentos alfa 2 agonistas y así debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas obtener sus efectos hemodinamicos al inicio y durante el neumoperitoneo de la cirugía laparoscópica.

El tiempo promedio de duración de las colecistectomías laparoscópicas fue de 90 minutos, tiempo suficiente para obtener el mejor efecto de los alfa 2 agonistas y poder tener un mejor control hemodinámico de estos pacientes.

Durante las colecistectomías laparoscópica obtuvimos inestabilidad hemodinámica en el 46% de los pacientes del grupo control (sol. Fisiológica), presentando un 13% de los pacientes hipotensión arterial y un 33 % hipertensión arterial lo cual nos representa del total de pacientes una $\chi^2 = 16.5$ y una $P = 0.002$ lo cual es altamente significativo; los pacientes del Grupo 2 (dexmedetomidina) y del Grupo 3 (clonidina) durante la cirugía se mantuvieron estables hemodinamicamente; ya que no presentaron elevación ni disminución de sus signos vitales mayor o igual al 30% de sus signos vitales basales.

14. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de este estudio nosotros concluimos que la administración de fármacos alfa 2 agonistas (Dexmedetomidina, Clonidina) a una dosis de 1 mcg/ kg de peso y el tiempo de infusión para la aplicación de estos fármacos administrados a cada paciente fue adecuada para obtener el mayor efecto hemodinámico y así obtener una mayor estabilidad hemodinámica a comparación del grupo control con manejo anestésico habitual, el cual presento efectos adversos como hipertensión arterial o hipotensión arterial así como elevación de la frecuencia cardiaca, lo cual tiene repercusión en el mayor consumo de medicamentos anestésicos para lograr una mejor estabilidad hemodinámica.

Nuestro estudio indica que los pacientes manejados con medicamentos alfa 2 agonistas presentan mayor estabilidad hemodinámica lo cual disminuye la morbi-mortalidad que se puede presentar por este tipo de procedimientos quirúrgicos.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Whitten cw, et al: desflurane: a review. en: the dannemiller memorial education foundation:progress in anesthesiology: the dannemiller memorial education foundation, 1993; cap. 4., vol vii:46-58.
- 2.-Rampil ij, et al.:clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. anesthesiology 1991;74:429-433.
- 3.-Ebert tj, et al.: neurocirculatory responses to sevoflurane in human. a comparison to desflurane. anesthesiology 1995;83:88-95.
- 4.-Jones rm, et al.:biotransformation and hepatorenal function in volunteers after exposure to desflurane (1-653). br j anaesth 1990;64:482-487.
- 5.-Muzi m, et al.:site (s) mediating sympathetic activation uit desflurane. anesthesiology 1996;85:737-47.
- 6.-Viranen r, savola jm, saano v, nyman l. characterization of the selectivity, especificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonista, eur j pharmacol 1988; 150: 9-14
- 7.-Joint formulary committee. [british national formulary](#), 47th edition. london: british medical association and royal pharmaceutical society of great britain; 2004. [isbn 0-85369-584-9](#).
- 8.-Dyck jb, shafer sl, dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. anaest pharmacol rev 1993; 1: 238-245
- 9.-Shceinin h, karhurmaara s, olkkola kt, kallio a. anttila m. vuorilehto l et al. pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. clin pharmacol ther 1992; 52: 537 546
- 10.-Khan zp, munday it, jones rm, thorthon c, mant tg, amin d. effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. i pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. br j anaesth 1999; 83: 372 –380.
- 11.-Kivisto kt, kallio a, neuvonen pj. pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. eur j clin pharmacol 1994; 46: 345-349
- 12).- Joint formulary committee. [british national formulary](#), 47th edition. london: british medical association and royal pharmaceutical society of great britain; 2004. [isbn 0-85369-584-9](#).
- 13).- Kivisto kt, kallio a, neuvonen pj. pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. eur j clin pharmacol 1994; 46: 345-349
- 14).-khan zp, munday it, jones rm, thorthon c, mant tg, amin d. effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. i pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. br j anaesth 1999; 83: 372 –380.
- 15).-Dyck jb, shafer sl, dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. anaest pharmacol rev 1993; 1: 238-245
- 16).-Joint formulary committee. [british national formulary](#), 47th edition. london: british medical association and royal pharmaceutical society of great britain; 2004. [isbn 0-85369-584-9](#).
- 17).-J. Feld, W. Hoffman, C. Paisansathan, H. Park, R Ananda. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2009;vol.19(1); 30-36.

18).-De Deyne C.; Struys M.; Heylen R.; De Jongh R.; Vander Laenen M.; Buyse L.; Deghislage J.; Rolly G.; Influence of intravenous clonidine pretreatment on anesthetic requirements during bispectral eeg-guided sevoflurane anesthesia. Journal of Clinical anesthesia 2000: vol.12(1);52-57.

19).-G. Turan, E. y cols; Comparison of dexmedetomidine, remifentanil and esmolol in controlled hypotensive anaesthesia. The Internet Journal of Anesthesiology 2008. Vol.17 (2) 2-9.

16. ANEXO 1.

Dirección de Investigación, Subdirección de Investigación Biomédica, División de Investigación Clínica.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado que para la cirugía laparoscópica que se me va a realizar, requiero de anestesia general, donde el procedimiento habitual consisten en la aplicación de un anestésico inhalado y otros fármacos por la vena, en este estudio al que me están invitando a participar, tiene como objetivo agregar al procedimiento habitual de la anestesia dos fármacos distintos, para lo cual se van a formar tres grupos de pacientes a los que se les va a realizar el mismo procedimiento quirúrgico y con características similares, en uno de estos grupos se llevara a cabo el procedimiento habitual de la anestesia, en otro de los grupos se aplicara junto con el procedimiento habitual durante los primeros diez minutos un medicamento llamado Dexmedetomidina y en el último grupo de igual forma que el anterior pero el medicamento será clonidina. El objetivo de este estudio es valorar si la aplicación de estos medicamentos agregados puede dar una mayor estabilidad de la presión arterial y la frecuencia cardiaca durante la cirugía

Si decido participar, por medio de un sorteo previo seré asignado a uno de estos tres grupos, de lo cual yo no tendré conocimiento. Siguiendo todo el procedimiento habitual, mis signos vitales serán monitorizados y registrados cada cinco minutos para valorar el objetivo de este estudio.

Se me ha explicado que toda anestesia conlleva un riesgo así como la misma cirugía y que la aplicación de los medicamentos propuestos no aumenta este riesgo, de tal forma que cualquier complicación existente es propia de cualquier anestesia, y que los médicos tratantes estarán pendientes para atender y ayudar.

Con los resultados de este estudio se pueden implementar algunos beneficios más para los pacientes que en un futuro fueran sometidos a este tipo de cirugía bajo anestesia general.

Se me ha informado que se resolverá cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con esta investigación. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

Se me aclaró que puedo desistir de participar en el estudio aun antes de entrar a quirófano y a pesar de haber firmado este consentimiento.

Autorizo la publicación de los resultados del estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará el nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: Estabilidad hemodinámica de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con desflurano-dexmedetomidina vs desflurano-clonidina.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

La firma puede ser sustituida por huella digital en los casos que así lo ameriten.

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente.

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador. Queda entendido que la Dirección e Investigación o Los Comités de Ética y de Investigación podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario, así como que este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Octavio Sierra Martínez, Presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al 4000 3000 ext. 3050

o