



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**USO DE DEXMEDETOMEDINA COMO
AGENTE SEDANTE EN LOS
PROCEDIMIENTOS DE URGENCIA EN EL
DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ
ESTUDIO PILOTO**

TESIS

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

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dra. Sandra Paulina Hernández Ruiz

ASESOR DE TESIS:

DR. VICTOR OLIVAR PEREZ



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis y cada día de estudio haciendo esta residencia que como Médico siempre aspiras, logras, vives y quieres finalizar lo mejor posible , con la mayoría de conocimientos y experiencia está dedicada a todas las personas que me rodean y han hecho posible este logro tan importante en mi vida.

Agradecer a Jesús mi amigo quien desde que pensó en mi planeo un gran futuro y sobre todo que ha sido persistente y ha permanecido a mi lado guiándome y manteniendo en mí el arte por vivir y la ilusión por siempre seguir adelante.

A mis papás por la gran oportunidad que me dieron para crecer en todos los aspectos y sobre todo por su ejemplo que a través de los años me han impulsado a seguir adelante; el permanecer siempre a mi lado a pesar de las adversidades y por los momentos difíciles haciéndolos con su amor superables y vencibles. Por ser mis amigos, mis guías y mi soporte cada día, por que han dado todo sin descansar para lograr esta meta, que también es suya. Los quiero mucho y siempre estaré agradecida por su gratitud.

A mis hermanas Christian y MaryJo quienes desde pequeñas me enseñaron la magia de compartir, ayudar y cuidar a los demás, que en esta vida y en todas las relaciones interpersonales son necesarias para ser o tratar de ser buen humano, a mis amigas a las quienes son difícil de no extrañar, gracias por su alegría.

A mi compañero y amigo Alfredo quien ha permanecido a mi lado brindándome su cariño, comprensión y compañía cada día.

A toda mi familia que con sus bendiciones y oraciones, abrazos y palabras de aliento han incrementado la fortaleza para seguir adelante.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por ser una institución completa en todos los aspectos por permitirme formarme como Médico Especialista y no olvidar el sentido humanista, a todos nuestros pacientes.

En especial al Doctor Victor Olivar Pérez y al Doctor Javier Varela Ortiz por su apoyo, orientación y dedicación incondicional para la realización de este estudio.

Agradecer a todos mis maestros por sus conocimientos y su dedicación para la enseñanza . A todos mis compañeros de generación por su apoyo, por cada rato de felicidad y por hacer estos días nuestra casa.

INDICE

1. Introducción	4
2. Marco Teórico	6
2.1 Sedación	7
2.2 Monitoreo del Nivel de Conciencia	10
2.3 Preparación y Configuración para los procedimientos de Sedación	14
2.4 Dexmedetomidina	15
2.4.1 Farmacocinética	19
2.4.2 Farmacodinamia	20
2.4.3 Usos en pacientes pediátricos críticos	27
3. Planteamiento del Problema	30
4. Justificación	31
5. Objetivo	31
6. Material y Métodos	32
a. Diseño del Estudio	32
b. Población del Estudio	32
c. Criterios de inclusión	32
d. Criterios de exclusión	33
e. Metodología del Procedimiento	33
f. Definición de Variables	33
7. Resultados	34
8. Discusión	38
9. Conclusiones	41
10. Referencia Bibliográfica	42

1. INTRODUCCION

Los procedimientos quirúrgicos invasivos de diagnóstico y de menor importancia en pacientes pediátricos fuera del ambiente tradicional de la sala de operaciones se han incrementado en la última década. Como consecuencia de ello se ha incrementado la preocupación de la importancia de proporcionar la analgesia y ansiolisis, la necesidad de sedación para los procedimientos en los consultorios médicos, consultorios dentales, suites procedimiento subespecialidad, las instalaciones de imagen, los servicios de emergencia, y los centros de cirugía ambulatoria. Los sedantes son necesarios para disminuir la ansiedad y la realización de técnicas. Los analgésicos tratan el dolor secundario a intervenciones quirúrgicas y/o técnicas invasivas y el que produce su propia enfermedad y la inmovilidad. Además, la combinación de sedantes y analgésicos, por sus diversos efectos, permiten realización de procedimientos invasivos para realizar diagnóstico y tratamiento en los servicios de urgencias.

El empleo de protocolos que faciliten una correcta selección de fármacos, una administración adecuada y una monitorización cuidadosa pueden mejorar la calidad de la pseudoanalgesia y evitar sus efectos perjudiciales.

Existe una gran variedad de fármacos disponibles para la sedación y la analgesia del niño crítico y cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, ningún sedante ni analgésico cumple todos los criterios del fármaco ideal: rapidez de inicio, vida media corta, metabolización y eliminación por órganos no susceptibles de fracaso (hígado, riñón), mínimos efectos secundarios sin repercusión hemodinámica ni respiratoria, no producir interacciones con otros medicamentos y tener un antídoto específico. Al elegir un fármaco hay que tener en cuenta su farmacodinamia, la vía de administración, los efectos secundarios, la edad del paciente, la patología basal, la ventilación mecánica, el estado nutricional, la función renal y hepática, el coste económico, etc.

Uno de los principales objetivos en el niño que ingresa en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, es realizar el tratamiento de su enfermedad en un ambiente lo menos agresivo posible para evitar el sufrimiento físico y psicológico. Para ello existe una serie de fármacos que cubren estas necesidades, sin embargo otros como la dexmedetomidina que ha sido y es estudiada para su empleo en pacientes con el fin de proporcionarles sedación y analgesia, se han desarrollado un buen número de estudios de laboratorio experimentos con animales y ensayos clínicos controlados sobre voluntarios para estudio de las principales características farmacológicas a través de estos trabajos se han constatado sus propiedades sedantes, hipnóticas y analgésicas con disminución de requerimientos de otros analgésicos para su posible utilización en pacientes ingresados en unidades de reanimación que necesiten aplicación de técnicas de sedación y analgesia.

2.- MARCO TEORICO

La formación continua de médicos en cuidados críticos, deben contar con la experiencia en los procedimientos de sedación y analgesia para el manejo integral de los pacientes en estado crítico. Los procedimientos de sedación han recibido una gran cantidad de atención en los últimos años. Varios grupos han presentado documentos relativos en su utilización, incluida la Comisión Conjunta de Acreditación de la Organización de la Salud (JCAHO), que ha hecho es una zona de intensa revisión.

El departamento de urgencias es un entorno único donde una variedad de pacientes con enfermedades emergentes y urgentes se atienden día con día. En consecuencia, los procesos de sedación y analgesia es un importante componente de la atención integral de emergencia médica para los pacientes de todas las edades y, por tanto, una preocupación primordial para los médicos de emergencia.

La sedación en los procedimientos en pacientes pediátricos requiere un enfoque sistemático que incluye lo siguiente: de la supervisión médica, la evaluación cuidadosa previo a la sedación, evaluación de las condiciones médicas o quirúrgicas que colocan al niño en situación de riesgo aumentado por utilización de medicamentos sedantes, el ayuno adecuado para los procedimientos electivos y un equilibrio entre la profundidad de la sedación y el riesgo para aquellos que no pueden ayunar a causa de la carácter urgente del procedimiento, un examen de la vía aérea en busca de amígdalas grandes o anomalías anatómicas de las vías respiratorias que pueden aumentar las posibilidades de obstrucción de vía aérea; una clara comprensión de la farmacocinética y farmacodinamia de los efectos de los medicamentos utilizados para la sedación, así como una apreciación de las interacciones del medicamento, la formación y conocimientos adecuados en el manejo de la vía aérea para permitir rescate del paciente, la edad y el tamaño de los equipos adecuados para la gestión de las vías respiratorias y la acceso venoso; los medicamentos apropiados y los agentes de inversión; un número suficiente de personas para llevar a cabo el procedimiento y seguimiento del paciente; seguimiento durante y después del procedimiento, equipo y personal en el área de recuperación, la recuperación de la conciencia bajo supervisión médica. (3)

En reconocimiento de esta necesidad, tanto para uso de emergencia y electivas de sedación, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD) han publicado una serie de directrices para el seguimiento de los pacientes pediátricos durante y después de la sedación para un procedimiento.

El propósito de estas revisiones de actualización es unificar las directrices para la sedación utilizadas por médicos y odontólogos, añadir aclaraciones acerca de la vigilancia modalidades, proporcionar nueva información de los médicos y la literatura dental, y sugerir métodos para seguir la mejora de la seguridad y los resultados. Con la revisión de este documento, la Comisión Conjunta de Acreditación de de Organizaciones de Salud, la Sociedad Americana de de Anestesiología (ASA), la AAP, y la AAPD se utiliza un lenguaje similar para definir las categorías de sedación. (3)

2.1 SEDACION

Los procedimientos de sedación se refieren a una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos, con o sin analgésicos con el objetivo de inducir a un estado que permita al paciente tolerar los procedimientos, manteniendo la función cardiorrespiratoria. Definición desarrollada por la Sociedad Americana de Anestesiólogos Aprobado por la Cámara de Delegados de ASA 13 de octubre 1999 con clasificación en los diferentes niveles de sedación (1).

La sedación / analgesia proporciona dos tipos generales de beneficios: permite a los pacientes tolerar procedimientos desagradables por aliviar la ansiedad, malestar o dolor, en niños y adultos que no cooperan. La analgesia puede acelerar la realización de procedimientos que no son particularmente incómodos, que requieren que el paciente no se mueva. A veces, puede resultar en depresión respiratoria o cardíaca, que debe ser rápidamente reconocido y una gestión adecuada para evitar el riesgo de daño cerebral hipóxico, paro cardíaco o la muerte. Por el contrario, la insuficiencia de sedación y analgesia puede resultar en molestias para el paciente o lesión debido a la falta de cooperación o fisiológico adverso o respuesta psicológica al estrés (2).

Hay diferentes niveles de sedación:

Sedación Mínima: estado inducido por drogas durante el cual los pacientes responden normalmente a órdenes verbales. Aunque la función cognitiva y la coordinación puede verse afectada, las funciones respiratoria y cardiovascular no se ven afectados. Los niños que han recibido sedación mínima generalmente no requieren más que la observación y evaluación intermitentes de sus el nivel de sedación.

Moderada sedación / analgesia depresión de la conciencia durante el cual los pacientes responden adecuadamente a las órdenes verbales, ya sea solo o acompañado por la estimulación táctil luz. En las intervenciones son necesarias para mantener una vía aérea permeable y la ventilación espontánea es adecuada. La función cardiovascular usualmente se mantiene.

Sedación profunda / analgesia depresión de la conciencia durante el cual los pacientes no pueden ser fácilmente despertado, pero responden a propósito tras la estimulación repetida o dolorosa. La capacidad de mantener la función respiratoria de forma

independiente puede ser alterada. Los pacientes pueden requerir asistencia para mantener una vía aérea permeable y la ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular usualmente se mantiene.

Anestesia general pérdida de conciencia durante el cual los pacientes no son despertables, incluso por la estimulación dolorosa. La capacidad de mantener la función respiratoria de forma independiente es a menudo reducida. Los pacientes a menudo necesitan ayuda para mantener una vía aérea permeable, y la ventilación con presión positiva puede ser necesaria porque la ventilación espontánea deprimido o inducida por fármacos depresión de la función neuromuscular. La función cardiovascular puede verse afectada.

	Minima Sedación (Ansiólisis)	Sedación Moderada analgesia Sedación Conciente	Sedación Profunda analgesia	Anestesia general
Capacidad de respuesta	Normal de respuesta a la estimulación verbal	Propósito la respuesta a la estimulación verbal o táctil	Propósito respuesta después de la estimulación repetida o dolorosa	Sin respuesta incluso con estímulo doloroso
De las vías respiratorias	No afectado	Sin intervención	La intervención puede ser necesaria	A menudo requiere la intervención
La ventilación espontánea	No afectado	Adecuado	Puede ser insuficiente	Frecuentemente inadecuados
La función cardiovascular	No afectado	Normalmente se mantiene	Normalmente se mantiene	Puede verse afectada

SEGUN EL OBJETIVO

PRIMARIA.- disminución de la consciencia de un paciente que se busca como la finalidad de una intervención terapéutica.

SECUNDARIA.- disminución de la consciencia de un paciente como efecto colateral de un fármaco administrado en el curso del tratamiento de un síntoma.

SEGÚN LA TEMPORALIDAD

INTERMITENTE.- aquella que permite periodos de alerta del paciente.

CONTINUA.- aquella que mantiene la disminución del nivel de consciencia del paciente de forma permanente.

SEGÚN LA INTENSIDAD

SUPERFICIAL.- aquella que permite la comunicación del paciente con las personas que le atienden.

PROFUNDA.- la que mantiene al paciente en estado de inconsciencia.

SEGÚN VIA DE ADMINISTRACION

- Inhalatoria
- Intravenosa
- Intramuscular
- Oral
- Rectal
- Nasal

Los objetivos de la sedación en el paciente pediátrico para el diagnóstico y los procedimientos terapéuticos son (3):

- 1.- proteger la seguridad del paciente y su bienestar.
- 2.- reducir al mínimo las molestias físicas y el dolor.
- 3.- controlar la ansiedad, reducir al mínimo el trauma psicológico y maximizar el potencial de amnesia.
- 4.- el control del comportamiento y / o movimiento para permitir el procedimiento.
- 5.- el regreso conciente del paciente a un estado seguro bajo la supervisión médica.

2.2 MONITOREO DEL NIVEL DE CONCIENCIA

La respuesta de los pacientes a los comandos durante los procedimientos realizados con sedación / analgesia sirve como una guía a su nivel de conciencia. Los pacientes cuya única respuesta es un reflejo de retirada de los estímulos dolorosos están profundamente sedado, llegando a un estado de anestesia general, y deben ser tratados en consecuencia. La literatura no dice nada acerca de si los pacientes el nivel de seguimiento "de la conciencia mejora los resultados de los pacientes o disminuye los riesgos.

Todos los pacientes sometidos a sedación / analgesia deben ser monitorizados con oxímetro de pulso con alarmas adecuadas. Además, la función respiratoria se debe a un seguimiento constante por la observación o la auscultación. Monitoreo de dióxido de carbono exhalado debe ser considerado para todos los pacientes que reciben profundas sedación y para pacientes con ventilación no pueden ser directamente observados durante moderada sedación. Cuando sea posible, la presión arterial debe determinarse antes de la sedación / analgesia se inicia. Una vez que se inicia la sedación y la analgesia se ha establecido, la presión arterial debe medirse en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento, a menos que dicho control interfiere con el procedimiento. Monitorización electrocardiográfica debe utilizarse en todos los pacientes sometidos a sedación profunda. También debe utilizarse durante la sedación moderada en pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o los que son sometidos a procedimientos en los que se prevé arritmias.

Para la sedación moderado y profunda, el nivel de conciencia de los pacientes, la ventilación y oxigenación de estado y las variables hemodinámicas debe ser evaluado y registrado en una frecuencia que depende del tipo y la cantidad de medicamento administrado, la duración del procedimiento, y el estado general del paciente. Como mínimo, esto debe ser: antes del inicio del procedimiento; tras la administración de sedantes-analgésicos; a intervalos regulares durante el procedimiento, durante la recuperación inicial, y justo antes de la descarga.

Debe haber 1 persona disponible, cuya única responsabilidad es observar constantemente los signos vitales del paciente, la permeabilidad de la vía aérea, y la adecuación de la ventilación, y la administración de fármacos o directamente su administración.

Para realizar una sedación-analgesia optima se debe contar con:
EQUIPO para la sedación moderada , un monitor de ECG y un desfibrilador para uso en pacientes pediátricos deben estar fácilmente disponibles.
ACCESO VASCULAR Los pacientes que recibieron sedación profunda, debe tener una vía intravenosa líneas, situada en el inicio del procedimiento o un experto en el establecimiento de acceso vascular en pediatría pacientes inmediatamente disponibles.
SEGUIMIENTO Una persona competente deberá observar al paciente de forma continua. El seguimiento incluirá todos los parámetros descritos para la sedación moderada. Los signos vitales, incluyendo el oxígeno la saturación y el ritmo cardíaco, debe ser documentada en el lo menos cada 5 minutos en una basada en el tiempo récord. El uso de un estetoscopio precordial o capnografía para los pacientes que son difíciles de observar (por ejemplo, durante la resonancia magnética o en un oscuro habitación) a la ayuda en la supervisión de la adecuación de la ventilación.

El profesional deberá documentar los nombre, ruta, lugar, tiempo de administración, y la dosis de todos los medicamentos administrados. Las concentraciones inspiradas de los agentes de la sedación y la inhalación de oxígeno y la duración de de administración deberá ser documentado.

CUIDADO POSTSEDACION La instalación y los procedimientos seguidos de la atención se ajustarán a las descritas para la sedación moderada.

Los médicos responsables de los pacientes que reciben sedación y analgesia debe entender la farmacología de los agentes que se administran, así como el papel de los antagonistas farmacológicos para los opiáceos y benzodicepinas, deberán ser capaz de reconocer las complicaciones asociadas. Al menos una persona capaz de establecer una vía aérea permeable y la ventilación con presión positiva, así como un medio para recabar ayuda adicional, debe estar presente siempre que sedación. Se recomienda que una persona con conocimientos avanzados de apoyo se encuentre en el procedimiento.

Las combinaciones de sedantes y analgésicos pueden ser administrados en su caso para el procedimiento que se realiza y la condición del paciente. Idealmente, cada componente debe ser administrado de forma individual para lograr el efecto deseado (*por ejemplo,,* Analgésicos adicionales para aliviar el dolor, medicamentos sedantes adicionales para disminuir la conciencia o la ansiedad). La propensión para combinaciones de sedantes y analgésicos para causar la depresión respiratoria y la obstrucción de las vías respiratorias hace hincapié en la necesidad de reducir la dosis adecuada de cada componente, así como la necesidad de vigilar continuamente la función respiratoria.

El Sedante intravenoso / analgésicos debe administrarse en dosis pequeñas y graduales que se pueden ajustar a los puntos de fin deseado de la analgesia y la sedación. Suficiente tiempo debe transcurrir entre las dosis para permitir que el efecto de cada dosis que deben evaluarse antes de la administración de fármacos posteriores.

Cuando los medicamentos se administran por vías no intravenosas (*por ejemplo*., Oral, rectal, intramuscular, transmucosa), debería tenerse en cuenta para el tiempo necesario para la absorción del fármaco antes de considerar la suplementación.

Dado que la absorción puede ser impredecible, la administración de dosis repetidas de medicamentos orales para complementar la sedación / analgesia no es recomendable.

La sedación de los pacientes pediátricos tiene graves riesgos asociados, tales como la hipoventilación, apnea, obstrucción de vía aérea, laringoespasma, y la insuficiencia cardiopulmonar. La sedación de los niños es diferente de la de la sedación de los adultos, en los niños a menudo se administra para el control del comportamiento para permitir la realización segura de un procedimiento. para controlar su propia conducta a cooperar para un procedimiento depende tanto de su o la cronológica y la edad de desarrollo. A menudo, los niños menores de 6 años y aquellos con alteración en el desarrollo psicomotor requieren niveles de sedación profunda para obtener el control de su conducta. Para los niños mayores y mayor cooperación, otras modalidades, tales como la presencia de los padres, la hipnosis, distracción, los anestésicos locales, y la imaginación guiada, puede reducir la necesidad o la profundidad necesaria de la sedación.

La evaluación de la salud debe incluir:

La edad la obtención de OE y de peso

- Historia Clínica, incluyendo: alergias, reacciones medicamentosa / historia de drogas, incluyendo la dosis, el tiempo, ruta, y el sitio de la administración para la prescripción, exceso de medicamentos de venta libre, a base de hierbas, o ilícitos; las enfermedades, las alteraciones físicas y neurológicas deterioro que podría aumentar el potencial de para la obstrucción de las vías respiratorias, tales como una historia de los ronquidos o obstructiva del sueño, estado de embarazo; historia de la sedación o anestesia general y cualquier complicación o respuestas inesperadas; antecedentes familiares de interés, en particular, que relacionados con la anestesia.

- Revisión de los sistemas con un enfoque especial en las anomalías de cardíacas, pulmonares, renales o hepáticas las respuestas que podrían alterar la función del niños.
- La determinación de los signos vitales, incluyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial, frecuencia respiratoria y la temperatura (para algunos niños que son muy molestos o no cooperativos, esto puede no ser posible, y una nota debe ser por escrito para documentar este hecho) .
Examen físico, incluyendo una evaluación centrada, de la vía aérea (hipertrofia amigdalina, anormales anatomía [por ejemplo, hipoplasia mandibular]) para determinar si hay un aumento del riesgo de obstrucción las vías respiratoria
- Evaluación del estado físico (clasificación ASA)
- El nombre de la obtención de la, dirección y número de teléfono de el niño.

2.3 PREPARACIÓN Y CONFIGURACIÓN PARA LOS PROCEDIMIENTOS DE SEDACIÓN

Parte de la red de seguridad de la sedación es utilizar de forma sistemática un enfoque a fin de no pasar por alto un medicamento adecuado, equipo necesario, I monitor inmediatamente disponible en el momento de una emergencia. Para evitar este problema, es útil usar un acrónimo que permita la misma configuración y la lista de comprobación para cada procedimiento.

Comúnmente un acrónimo utilizado que es útil en la planificación y la la preparación de un procedimiento es SOAPME:

S (de succión)-catéteres de succión de tamaño adecuado y un aparato de succión (por ejemplo, Yankauer-succión tipo).

O (oxígeno)-el suministro de oxígeno suficiente y el funcionamiento de medidores de flujo / otros dispositivos para permitir su entrega

A (vía aérea)-equipo de tamaño adecuado de las vías respiratorias (nasofaríngeo y las vías respiratorias orofaríngea, hojas de laringoscopio [comprobado y funcionamiento], tubos endotraqueales, estiletes, mascarilla, bolsa-válvula-mascarilla o dispositivo equivalente [funcionamiento])

P (farmacia)-todos los medicamentos básicos necesarios para la vida de los durante una emergencia, incluidos los antagonistas, como se indica

M (monitores)-funcionamiento oxímetro de pulso con tamaño adecuado de oxímetro adecuado para el procedimiento (por ejemplo, presión arterial no invasiva, el dióxido de carbono de las mareas, ECG, estetoscopio)

E (equipamiento)-equipo especial o de las drogas

Los pacientes pediátricos a menudo requieren sedación durante la ventilación mecánica, colocación de catéter venoso central y procedimientos no invasivos tales como resonancia magnética, algunos agentes sedantes se usan para premedicación en los procedimientos de intubación como parte de la anestesia general para minimizar la ansiolisis. Los avances científicos y tecnológicos han descubierto agentes nuevos aprobados por US FDA para pacientes adultos, así su uso en pacientes pediátricos requieren de una amplia investigación.

Los agentes barbitúricos, las benzodiazepinas, los opioides, hipnóticos y el propofol son los agentes más usados en la práctica pediátrica debido a su amplia experiencia y validez corroborada en la literatura comparada con nuevas drogas en el mercado. Los efectos adversos de estos medicamentos incluyen hipotensión, hipoxemia, obstrucción de la vía aérea y bradicardia. La investigación de nuevos agentes con propiedades de sedación y efectos adversos mínimos continúa.

2.4 DEXMEDETOMIDINA

Existen en la actualidad un buen número de fármacos empleados para tratar de lograr todos estos objetivos, y otros como dexmedetomidina, que ha sido y sigue siendo estudiada con el fin de determinar la posible utilidad y seguridad de su administración entre estos pacientes para proporcionarles entre otros aspectos sedación y analgesia.

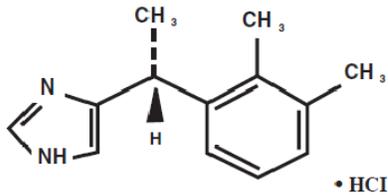
Hasta enero de 1998 se habían realizado un total de 79 estudios sobre el uso perioperatorio de dexmedetomidina en pacientes sometidos a una amplia variedad de tipos de cirugía general y especializada.

La Dexmedetomidina fue aprobada por la FDA norteamericana en diciembre de 1999 con la indicación de sedación de pacientes inicialmente intubados y en ventilación mecánica en el ámbito de los Cuidados Críticos durante no más de 24 horas, usada en forma de infusión continua intravenosa nos encontramos ante un fármaco que ha sido estudiado a nivel preclínico y clínico presentando unas interesantes características farmacológicas en cuanto a sus propiedades sedantes, analgésicas, de disminución de los requerimientos de otros fármacos anestésicos y de disminución de la liberación de catecolaminas, con unos efectos adversos relativamente predecibles, derivados de sus acciones como Alfa2 agonista.

Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etilimidazol] monoclorhidrato. Su fórmula molecular es

C₁₃H₁₆N₂HCl, 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 una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar.

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA DEXMEDETOMIDINA



La dexmedetomidina es un fármaco agonista A₂ adrenérgico, y por tanto su mecanismo de acción general será mediante su unión al receptor alfa₂ adrenérgico. El receptor A₂ adrenérgico media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de 3´-5´ adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Esta molécula es un importante regulador de muchas funciones celulares, actuando mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la adenil ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor A₂, el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal.

Al menos 3 isoreceptores α₂ diferentes se han definido dos por los estudios farmacológicos (afinidad de los antagonistas α₂ diferentes). Los receptores para α₂ se encuentran en la periferia y el sistema nervioso central, las plaquetas, y una variedad de los órganos, incluyendo el hígado, el páncreas, los riñones y los ojos. Las respuestas fisiológicas mediadas por receptores adrenérgicos α₂ varían con la localización

La activación de los receptores del cerebro y la médula espinal inhibe la descarga neuronal, causando hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia, la activación de los receptores en otras áreas son la disminución de de la salivación, disminución de la secreción y la disminución de la motilidad intestinal en la el

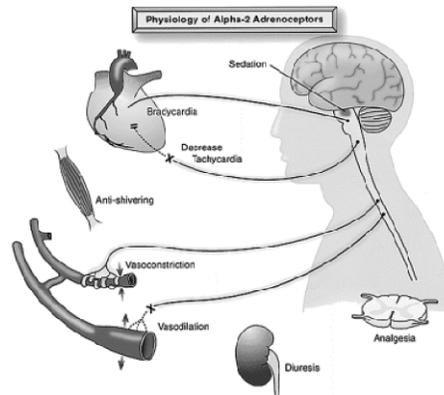
tracto gastrointestinal, músculo liso, la inhibición de la liberación de renina, aumento de la glomerular de filtración, y el aumento de la secreción de sodio y agua en el riñón; disminución de la presión intraocular, y disminución de la insulina liberación del páncreas .

En general, la activación presináptica de los receptores adrenérgicos α_2 inhibe la liberación de norepinefrina, da por concluida la propagación de de las señales de dolor. La activación postsináptica de receptores adrenérgicos α_2 en el sistema nervioso central (SNC) inhibe la actividad simpática y lo que puede disminuir la presión arterial y frecuencia cardíaca. Combinados, estos efectos pueden producir analgesia, sedación y ansiolisis. Dexmedetomidina combina todos estos efectos, evitando así algunos de los secundarios efectos de las terapias multiagente. Un número de sitios, tanto supraespinales y de la columna vertebral, modulan la transmisión de señales nociceptivas en el SNC. Las drogas pueden actuar en cualquiera de estos sitios para reducir los la transmisión nociceptiva, lo que lleva a la analgesia. Otra acción fisiológica importante atribuida a receptores adrenérgicos α_2 es la reducción de la conductancia de calcio en las células, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores. Este efecto consiste en la regulación directa de la entrada de calcio a través de voltaje tipo N - canales de calcio dependientes y es independiente de AMPc y la fosforilación de la proteína. Está mediada por proteínas G₀. Estos 2 mecanismos representan 2 maneras muy diferentes de analgesia . Una de las mayores densidades de los receptores α_2 se ha detectado en el locus ceruleus, en el núcleo noradrenérgico predominante en el cerebro y un importante modulador de la vigilancia.

El hipnótico y los efectos sedantes de la activación de los receptores adrenérgicos α_2 han sido atribuidos a este sitio en el SNC.

El locus coeruleus es también el lugar de origen para el descendente modulador de neurotransmisión nociceptiva. En esta región del cerebro, α_2 -adrenérgicos y sistemas opioidérgica tienen mecanismos efectores común, indicando dexmedetomidina, que tiene un sitio supraespinales de acción.

Los estudios han demostrado que la dexmedetomidina es 8 veces más específicas para los receptores adrenérgicos α_2 que la clonidina (relación de α_2 : α_1 actividad, 1620:1 de la dexmedetomidina, 220:1 de clonidina). Además de la acción de dexmedetomidina en el locus coeruleus del tronco cerebral, se ha demostrado estimular Receptores α_2 directamente en la médula espinal, lo que inhibe el disparo de nociceptivo de las neuronas. La sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal contiene receptores que, cuando son estimuladas, inhiben la activación de las neuronas nociceptivas periféricas estimuladas por A δ y las fibras C y también inhiben la liberación de los nociceptivo neurotransmisor sustancia P . Este mecanismo de la columna vertebral es más probable por los anestesiólogos han tenido éxito en el uso de clonidina como agente vía espinal, además de su de aplicación como una droga por vía intravenosa.(4)



2.4.1 FARMACOCINETICA

La dexmedetomidina experimenta una biotransformación casi completa a través de glucuronidación directa y del citocromo P450 (metabolismo de la hidroxilación, mediada por CYP2A6. Aunque la dexmedetomidina se dosifica al efecto, puede ser necesario disminuir la dosis típicas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que tendrán menores tasas de metabolismo de la droga activa. Los metabolitos de biotransformación se excretan en la orina (aproximadamente el 95%) y en las heces (4%). Se desconoce si poseen actividad intrínseca. La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas. La dexmedetomidina presenta una cinética lineal cuando se infunde en el rango de dosis recomendado de 0,2 a 0,7 mg / kg / h para no más de 24 horas. El volumen de distribución en estado es de 118 L, y la fase de distribución es rápida, con una vida media de la distribución de de aproximadamente 6 minutos .

El promedio de proteína de unión de la dexmedetomidina es de 94%, despreciable de proteínas con desplazamiento de la unión de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina, y la lidocaína, todos los medicamentos de uso común utilizados durante la anestesia y en la UCI. No se han producido diferencias importantes entre el sexo o edad, incluso en pacientes de edad avanzada, y la farmacocinética de la molécula de dexmedetomidina activos no cambian en los pacientes con insuficiencia renal.. Esta posibilidad se sospecha debido a la alta grado de aclaramiento renal de estos metabolitos.(4)

La farmacocinética en estudios en adultos han reportado rango de dosis 0.2-0.7mcg/kg/hr, aclaramiento (CL) de 0.495L/kg/hr, volumen de distribución de 1.33 L/kg y de eliminación de 2 horas.(5). Ello está disponible en una solución soluble en agua of Lipid sin la adición o propilenoglicol y no se asocia con dolor tras la administración intravenosa. No hay metabolitos activos o tóxicos. Hay efectos favorables fisiológicos combinado con un efecto negativo limitado, existe un creciente uso de este agente en la población infantil.

Petroz et al realizo un estudio para describir los parámetros de la farmacocinética de la dexmedetomedina después de un solo bolo a diferentes dosis(2,4,6 mcg/kg/hr en infusión de 10 minutos) en pacientes que se

realizaron procedimientos urológicos, cirugía plástica y abdominal en un total de 36 niños de 2 a 12 años, cuyos resultados fueron disminución de la frecuencia cardiaca en 15% y presión arterial en 25% de los signos basales los cuales se resolvieron sin causar efectos adversos.

No hubo cambio significativo en la frecuencia respiratoria o saturación de oxígeno. Con aclaramiento (CL), volumen de distribución y vida media de 0.0131 L/kg/mint (0.78/kg/hr), 1.0 L/kg y 1.8 horas respectivamente y unión a proteínas de 92.6%- 0.7% con una fracción libre de 7.4% similar a los reportes en adultos (6) Hay, sin embargo, una posibilidad teórica de la acumulación de metabolitos de biotransformación, en pacientes con alteración en la función renal y hepática sin embargo faltan estudios en pacientes adultos y pediátricos para establecer dosis optimas.

Cunningham et al evaluó el metabolismo de la dexmedetomidina observandose alteración de la farmacocinética por la insuficiencia hepática. Los pacientes con fallo hepático grave a los que se les administró dexmedetomidina, mostraron un significativo aumento del volumen de distribución (3,2 en la hepatopatía frente a 2,2 l/Kg) y de la vida media de eliminación (7,5 frente a 2,6 horas), junto con una disminución de su aclaramiento plasmático (0,32 en la insuficiencia hepática frente a 0,64 l/h/Kg) (7). 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 ($113,4 \pm 11,3$ frente a $136,5 \pm 13$ minutos; $p < 0,05$), aunque la sedación se prolongó más en los voluntarios con enfermedad renal (8).

2.4.2 FARMACODINAMIA

Acción antinociceptiva

Dexmedetomidina ejerce su acción antinociceptiva predominantemente sobre el receptor Alfa2 adrenérgico de la médula espinal. La administración sistémica de 2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva.

En pacientes sometidos a cirugía ambulatoria de la mano, la premedicación con 1 mg/Kg de dexmedetomidina previa a la cirugía causó una disminución significativa de las necesidades de analgésicos opiáceos y en el postoperatorio ningún paciente del grupo

tratado con dexmedetomidina requirió analgesia suplementaria, frente a cuatro en el grupo placebo.

En el postoperatorio de la cirugía del bloqueo tubárico 0,4 mg/Kg iv de dexmedetomidina fueron tan efectivos como una dosis de oxycodona en el alivio del dolor postoperatorio y superiores a diclofenaco, causando una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea.

Por último, en pacientes postoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron dexmedetomidina o placebo para conseguir la sedación postoperatoria, el consumo de morfina como analgésico fue un 50% menor en los pacientes sedados con dexmedetomidina.

Acciones hipnótico-sedantes

Se ha observado en ratones que tanto clonidina como dexmedetomidina, a dosis sedantes, disminuyen de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista yohimbina. Al inhibir la liberación de noradrenalina en el *locus ceruleus*, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia la corteza , habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño.

En un estudio reciente realizado en 7 voluntarios en los que se administró dexmedetomidina en infusión continua de 50 minutos de duración tras una dosis de carga, se objetivó un claro efecto sedante medido mediante escala visual analógica, descenso de las puntuaciones de la Observer Assessment of Alertness/Sedation de un 31-37% y descenso del índice biespectral o BIS de un 31-36% . Además, los voluntarios pudieron ser despertados con suma facilidad, volviendo los valores del BIS a sus cifras normales con rapidez .(9)

Comparado con midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía superficial, 2,5 mg/Kg im de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0,7 g/Kg de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam. Además en este estudio dexmedetomidina atenuó el delirio postanestésico inducido por ketamina.

En un estudio en que se usó dexmedetomidina combinada con fentanilo o placebo se comparó con midazolam, valorándose el grado de sedación mediante la escala visual analógica o el test Profile of Mood State, determinándose que se producía un aumento del grado de sedación en todos los grupos, siendo significativamente mayor en el grupo dexmedetomidina-placebo, si bien en los grupos en los que estaba presente dexmedetomidina los pacientes refirieron mayor sensación de cansancio.

En la evaluación prospectiva de la dexmedetomidina como agente sedante durante procedimientos invasivos en los bebés y los niños, Munro et al informaron de su experiencia en cateterismo cardíaco. Después de la premedicación con midazolam y la colocación acceso intravenoso con la inhalación de sevoflurano, el anestésico inhalatorio el agente se interrumpió y la dexmedetomidina se administró (1 m g / kg durante 10 minutos seguido de una infusión de 1 m g / kg / h valorada de hasta 2 m g / kg / h, según sea necesario).

La tasa media de infusión de mantenimiento fue de 1,15 - 0,29 m g / kg / h (rango, 0,6-2,0 m g / kg / h). No se registraron efectos secundarios hemodinámicos y ventilatorios

Acción anestésica

Una de las propiedades farmacológicas de los 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 2 agonistas, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los 2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar cada por los 2 agonistas.

Ya en estudios clínicos en los que dexmedetomidina se ha empleado principalmente como premedicación se ha constatado que produce una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados. Así, en mujeres ASA II programadas para legrado uterino la premedicación con 0,6 mg/Kg de dexmedetomidina iv causó una disminución de los requerimientos de tiopental de un 30%⁵⁹ y que en algunos estudios se equiparaba a la lograda por 0,08 mg/Kg de midazolam. (10)en pacientes postoperados e intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos que recibieron dexmedetomidina o placebo para conseguir la

sedación postoperatoria, el consumo de morfina como analgésico fue un 50% menor en los pacientes sedados con dexmedetomidina (11).

Acciones cardiovasculares

Las acciones cardiovasculares de dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores A2 adrenérgicos a nivel medular y cerebral y también periféricos³⁰. El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debería al estímulo de receptores A2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca de origen reflejo por estimulación de los barorreceptores, mientras que la reducción subsiguiente de la frecuencia cardíaca sería debida a una depresión simpática de origen central, que dejaría el tono vagal sin oposición³¹. Para otros autores también podría deberse a una reducción presináptica de la liberación de noradrenalina o a un efecto vagomimético directo (32). La hipotensión subsiguiente que sigue a la hipertensión inicial es atribuida por algunos autores a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores A2 presinápticos, mientras que también se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos.

Mukhtar AM, et al realizó un estudio aleatorio placebo-controlado, en donde describió los efectos hemodinámicos en pacientes con patología cardíaca. 30 pacientes de 1 a 6 años con cirugía por cardiopatías congénitas, formando 2 grupos de 15 pacientes en donde se aplicó bolo 0.5mcg/kg durante 10 minutos seguida por infusión de 0.5mcg/kg/hr y otro con solución salina. La frecuencia cardíaca y la presión arterial fueron menores estadísticamente significativos en el grupo con dexmedetomidina, sin incidentes y efectos adversos, en comparación con el otro grupo quienes presentaron una frecuencia cardíaca y presión arterial mayor secundario al estrés del procedimiento, requiriendo menos dosis de nitroglicerina en el grupo de la dexmedetomidina.(12).

Chrysostomou C, et al realizaron un reporte de serie de casos en los cuales consideraron pacientes pediátricos de 1 mes a 13 años con diferentes condiciones cardíacas utilizando dosis de carga de dexmedetomidina de 0.32-0.15mcg/kg seguido de una infusión de 0.1-0.75mcg/kg/hr durante 2-26 horas, durante la infusión 93% de los pacientes lograron la sedación leve a moderada. Sin embargo se requirieron dosis de rescate en los pacientes menores de 1 año sugiriendo una menor eficacia en los pacientes menores de 1 año. Así

mismo disminuyeron las dosis de rescate sugiriendo un efecto sinergista con los opioides y/o las benzodiazepinas. En 15% de los pacientes se observó hipotensión transitoria la cual se recuperó con la discontinuación de la dexmedetomidina. Se observó un caso de bradicardia en una infusión de 0.7mcg/kg/h la cual se resolvió con la discontinuación de la dexmedetomidina (13)

Acciones ventilatorias

La dexmedetomidina en general tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación. En siete voluntarios sanos que recibieron una infusión de dexmedetomidina de 0,2 ó 0,6 mcg/Kg/h por espacio de 50 min, no se detectaron cambios significativos en los parámetros respiratorios medidos (9).

La dexmedetomidina parece tener pocos efectos secundarios respiratorios. De hecho, estudios sugieren que sus efectos sobre la respiración son menores. Belleville et al publicaron como efectos secundarios episodios de apnea obstructiva en un grupo de pacientes que recibieron altas dosis. Los efectos se observaron con más frecuencia con dosis de 1 o 2 mcg / kg administrada en menos de 2 minutos, proporcionando sedación rápida. El patrón de respiración obstructiva e irregular están probablemente más relacionados con sedación profunda y las características anatómicas de la paciente. (14)

Los efectos respiratorios de la dexmedetomidina fueron descritos en la literatura por Richard Venn et al en donde se revisaron retrospectivamente en 33 pacientes posquirúrgicos en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo después de la extubación en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Las necesidades de morfina se redujeron en más del 50% en pacientes que reciben dexmedetomidina. No hubo diferencias en la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, pH arterial y la tensión arterial parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) entre los grupos. La tensión arterial parcial de oxígeno (PaO₂): oxígeno inspirado fraccional (FIO₂) ratios fueron estadísticamente significativamente mayor en el grupo dexmedetomidina. (21)

Acciones endocrinas

Se ha indicado como un efecto propio de los Alfa-2-agonistas un incremento en los niveles de glucemia tras la administración de dexmedetomidina que es dosis dependiente y que vuelve a los niveles basales al terminar la administración de Dexmedetomidina. Este efecto relacionado con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes. La estimulación de receptores localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provocan al disminuir la secreción de insulina(14).

Otras acciones

Dexmedetomidina provoca un descenso de la presión intraocular. Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos(18). Ejerce una acción diurética y natriurética (15). Dexmedetomidina causa un descenso del flujo sanguíneo cerebral (16).

En algunas especies animales posee una acción neuroprotectora(83). Inhibe el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal, además de causar sequedad de boca. La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoreceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. En animales de experimentación la clonidina produce una inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado(17).

Interacciones

Debido a sus acciones sobre los requerimientos anestésicos, la administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos halogenados causa en general una disminución de las necesidades de éstos. Así la administración de dexmedetomidina en infusión continua a dosis necesarias para lograr concentraciones de cirugía ginecológica, causó un descenso de la CAM de isoflurano desde 0,85% en el grupo control hasta 0,45% en el grupo de la dosis más alta de dexmedetomidina (reducción del 47% de la CAM (23).

En pacientes sometidos a cirugía electiva, la dexmedetomidina administrada a dosis para lograr una concentración plasmática de 0,7 ng/ml, disminuyó la CAM de sevoflurano un 17%, aunque a dosis inferiores de dexmedetomidina no se observó este efecto (24).

En estudios isobolográficos en ratas se ha podido comprobar que la interacción entre dexmedetomidina y fentanilo y dexmedetomidina y diazepam es de tipo sinérgico para los efectos anestésicos e hipnóticos de los fármacos implicados (25). En voluntarios sanos anestesiados con propofol y alfentanilo y relajados con rocuronio en infusión continua, dexmedetomidina en infusión continua a dosis para mantener concentraciones plasmáticas de 0,6 ng/ml, provocó un incremento de los valores plasmáticos de rocuronio, siendo posible que el efecto vasoconstrictor de dexmedetomidina alterase la farmacocinética del rocuronio (26).

Dexmedetomidina disminuyó significativamente el volumen de distribución y el aclaramiento de distribución del tiopental, por lo que consiguió una disminución del 30% de la dosis requerida de tiopental para conseguir cierto efecto sobre el trazado del electroencefalograma (27).

El bloqueante de los canales del calcio, isradipino, antagonizó todos los efectos hemodinámicos a nivel sistémico y coronario de la administración de dexmedetomidina a altas dosis en perros (28). La administración aguda de nifedipino restituyó la respuesta hipnótica de dexmedetomidina en ratas a las que se había hecho tolerantes a dexmedetomidina mediante su administración crónica (29) mientras que el tratamiento crónico con verapamilo en ratas incrementó significativamente la duración del efecto hipnótico y anestésico de dexmedetomidina (30)

2.4.3 USO DE DEXMEDETOMEDINA EN PACIENTES CRITICOS

La dexmedetomedina es actualmente aprobada por FDA para la sedación de adultos durante la ventilación mecánica por 24 horas, hay estudios preliminares en la literatura respecto a su uso en unidades de terapia intensiva en pacientes pediátricos con o sin opioides o benzodiazepinas, numerosos reporte de casos y revisiones retrospectivas se han registrado en la literatura sin embargo hay pocos reportes en pacientes pediátricos.

Tobias et al realizo un estudio prospectivo aleatorizado en 30 pacientes pediátricos de 2 meses a 8.2 años, en unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica comparando la eficacia de dexmedetomedina y midazolam, utilizando la escala de sedació Ramsay, Score Sedation, Pediatric Intensive Care Unit PICU, Tracheal suctioning score, Indice Biespectral, monitoreo continuo, no hubo diferencias significativas en la presión arterial sin embargo se registro disminución de la frecuencia cardiaca en el grupo

de la dexmedetomedina, un paciente fue excluido por presentar bradicardia severa por utilización concomitante con digoxina, se uso bolos de morfina suplementaria que fue significativamente mas alta en el grupo de midazolam. Generalmente la dexmedetomedina fue menos eficaz en pacientes menores de 12 meses debido a que alcanzaron una puntuación de 1 en la escala de Ramsay. (35)

En los últimos años se ha ido incrementado el uso de la dexmedetomedina en diferentes procesos terapéuticos y diagnósticos en la práctica médica tales como el proceso de sedación en estudios de imagen Keira P. Mason et al, realizó una revisión retrospectiva evaluando el perfil sedativo de la dexmedetomedina en 747 pacientes para realización de RM con aplicación de la Escala de Ramsay, demostrando que la dexmedetomedina se puede usar sola en dosis elevadas para completar estudios de imagen de larga duración. (31).

Koroglu A. Dermibileck, et al realizo un estudio aleatorizado con 80 pacientes de 1 a 7 años comparando midazolam contra dexmedetomedina iniciando con bolo y posteriormente infusión continua, utilizaron la escala de sedación de Ramsay evaluando durante le procedimiento los signos vitales, los hallazgos sugirieron que la dexmedetomedina fue bien tolerada para el uso de RM y sin efectos secundarios significantes en presión arterial y frecuencia cardiaca durante una hora de infusión (32).

Mason et al, realizo un estudio prospectivo en 62 pacientes de 6 meses y 9.7 años que se realizaría tomografía computada, se utilizó 2mcgkg dosis de carga seguido de una infusión de 1mcgkg/hr evaluando la escala de sedación de Ramsay, se reportaron cambios en frecuencia cardiaca y presión arterial respecto a la basal durante 2-3 minutos, se registraron efectos adversos tales como la irritabilidad, agitación y vómito. (33)

Berkenbosch JW et al realizó un estudio prospectivo en 48 pacientes de 5 meses a 16 años evaluando la eficacia y la seguridad de utilizar dexmedetomedina en procedimientos no invasivos tales como RM, medicina nuclear y electroencefalograma. 33 pacientes se administró dexmedetomedina como único sedante y 15 pacientes combinado con hidrato de cloral o midazolam, evaluado por el sistema scoring, se registraron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia cardiaca y presión arterial siempre manteniéndose dentro del percentila 5 (34)

Tobias and Berkenbosch realizaron un estudio donde evaluaron la eficacia de la dexmedetomedina en varios escenarios clínicos en la unidad de cuidados intensivos . paciente de 4 años con estatus asmático; paciente de 13 años postoperados de toracoplastia ; paciente de 17 años postoperado de reparación de coartación de la aorta;

paciente de 8 y 14 años postoperados de cirugía ortopédica registrándose una sedación efectiva, disminución de delirio y emergencia postanestésica. (36) Sugiriendo que la dexmedetomedina puede ser un agente efectivo para la sedación en pacientes con respiración espontánea y en tratamiento de los efectos adversos del periodo postanestésico.

El uso de la dexmedetomedina en procedimientos invasivos han sido documentados en pacientes pediátricos de varias edades desde niños hasta adolescentes, varias series describen el uso de la dexmedetomedina desde dosis de 1mcgkgmin intravenoso como agente anestésico para laringoscopia directa y broncoscopia en niños de 2 semanas a 11 meses con respiración espontánea.

Tosun et al realizó un estudio aleatorio prospectivo en 44 pacientes utilizando dexmedetomedina en combinación con ketamina para la sedación en procedimiento de cateterización cardíaca, comparando los efectos hemodinámicos y eficacia en la sedación utilizando la escala de Ramsay, resultados: la combinación dexmedetomedina- ketamina no fue superior a propofol-ketamina ya que se requirieron dosis extras de ketamina y el tiempo de sedación fue menor. (37)

Angela S.Czaja et al realizó un estudio retrospectivo observacional en 121 pacientes en la unidad de terapia intensiva que requirieron ventilación mecánica y que recibieron infusión de dexmedetomedina en pacientes de 36 meses a 21 años, durante el estudio se logró disminuir en 20% la dosis de benzodiazepinas, Hipotensión, bradicardia se presentó en 27% de la población requiriendo intervención médica. (39).

Munro et al, realizó un estudio prospectivo en 20 pacientes usando dexmedetomedina como sedante único durante la cateterización cardíaca de 3 meses a 10 años de edad valorando escala de sedación e índice bispectral de 80, se requirieron dosis extras de propofol para pacientes con sedación inadecuada en un 60% , no se obtuvieron efectos adversos hemodinámicos y respiratorios(38)

Kristin P. Barton, MD et al, realizó un estudio retrospectivo de revisión en donde incluyeron 6 pacientes con cardiopatía congénita , de 3 años a 29 meses. 5 de los los pacientes fueron menores de 6 meses de edad. Cada paciente fue sometido a un procedimiento invasivo, incluyendo la

colocación vía venosa central, broncoscopia con fibra óptica, y colocación del catéter venoso femoral. Todos los pacientes mantuvieron la respiración espontánea durante todo el procedimiento. La dexmedetomidina se utilizó como principal agente sedante durante el procedimiento con sedación adicional con dosis bajas de ketamina cuando los pacientes presentaran movimientos de los cuales sucedieron en tres de los seis pacientes. La dosis media utilizada dexmedetomidina fue de 1,5 mcg / kg. Una dosis adicional de baja de la ketamina, 0,7 mg / kg , se utilizó en el 50% de los pacientes. Todos pacientes respiraron espontáneamente sin desaturación significativa durante todo el procedimiento, y aunque hubo una tendencia hacia la disminuir la presión arterial y frecuencia cardiaca, todos los pacientes se mantuvieron sin repercusión hemodinamica. (42).

2.5 ESCALAS DE SEDACION

Con la dexmedetomidina, los pacientes pueden regresar a su nivel de conciencia cuando es estimulado. Esta característica de la dexmedetomidina fue mostrado por Hall y sus colegas, que utilizaron el sistema de índice biespectral y pruebas psicométricas, como La Escala Analógica Visual de la sedación, la Evaluación de Observadores de Alerta / Escala de la sedación, Digit Symbol Cambio de escala, y pruebas específicas de memoria. Con regresión a su nivel de conciencia 4 horas después del tratamiento. Siendo más objetivo el sistema de índice biespectral, con resultados dentro de niveles 60 a 65. (9)

Andreas E. Triltsch et al realizaron un estudio prospectivo, doble ciego comparando el uso de la dexmedetomidina v/s propofol , la sedación fue guiada por el parámetro electroencefalográfico índice biespectral, un método no invasivo para estimar el nivel de sedación. Destinado a mantener los rangos del índice biespectral entre 60 y 70 durante la ventilación mecánica . Los sedantes adicionales y la analgesia fue dada (propofol y morfina). Los pacientes que reciben dexmedetomidina requiere significativamente menos propofol durante la ventilación mecánica, las necesidades de morfina para los pacientes tratados con dexmedetomidina se redujeron en un 58% (p .05). Estabilidad hemodinámica durante destete y después de la extubación se mantuvo mejor en los pacientes con dexmedetomidina.(19)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Óptima analgesia, sedación, y disminución de la ansiedad son las principales metas para los pacientes sometidos a procedimientos invasivos y no invasivos. Sin embargo, mientras que el médico está tratando de lograr estos objetivos, las complicaciones que amenazan la vida pueden aparecer. Hay una alta tasa de efectos secundarios indeseables asociados con sedación profunda previstas: hipoxemia, obstrucción respiratoria, apnea, aspiración, hipotensión, bradicardia e inesperada respuesta a los fármacos. Además, el riesgo de efectos adversos aumenta con el número de fármacos administrados.

Los efectos impredecibles de los sedantes se han documentado con hidrato de cloral, fentobarbital, ketamina, fentanil, y benzodiazepinas. Un sedante relativamente nuevo es la Dexmedetomidina, es un antagonista selectivo del receptor 2-adrenérgico agonista que tiene afinidad ocho veces mayor para el 2-receptor que la clonidina; son pocos los estudios reportados en su utilización en pacientes pediátricos. Tobías y colegas reportaron un estudio que sugiere que la dexmedetomidina puede ser un sedante eficaz. Sin embargo, más ensayos prospectivos, aleatorizados y con mayor número de pacientes pediátricos son necesarios para determinar el papel de dexmedetomidina en la sedación pediátrica. Los estudios farmacocinéticos en niños se debe realizar para que se alcancen niveles adecuados de sedación sin riesgo excesivo de efectos adversos graves.

La dexmedetomidina es un medicamento útil en muchas aplicaciones clínicas, se ha demostrado ser eficaz en la disminución de la necesidad de opioides, benzodiazepinas, propofol y otros medicamentos sedantes, ha demostrado ser segura en la sedación a corto plazo y gran eficacia para la sedación en procedimientos pediátricos, como en el postoperatorio con asistencia de ventilación mecánica, en la UCI, procedimientos cardiovasculares, artroscopía, colonoscopia, resonancia magnética, tomografía.

Proporciona sedación, ansiedad, analgesia, y mínima depresión respiratoria. Otras experiencias y estudios son necesarios para queda claro el papel de la dexmedetomidina como agente único para la sedación. Sin embargo la administración de la dexmedetomidina en dosis única proporcionará sedación segura y significativa, lo cual puede favorecer el realizar procedimientos de corta duración como colocación intubación orotraqueal, dentro de la consulta de urgencias como parte del abordaje integral a su ingreso.

En el servicio de Urgencias se desconoce la utilidad y la eficacia de la dexmedetomidina como sedante en los procedimientos, por lo cual sería de ayuda para diseñar guías de sedación, y obtener eficazmente la sedación, analgesia y disminución de la ansiedad.

4. JUSTIFICACION

Los procedimientos quirúrgicos invasivos de diagnóstico y de menor importancia en pacientes pediátricos fuera de la ambiente tradicional de la sala de operaciones se han incrementado en la última década. Como consecuencia de ello y de la mayor conciencia de proporcionar analgesia , ansiolisis y la necesidad de sedación para los procedimientos en los consultorios médicos, las instalaciones de imagen, los servicios de emergencia, y los centros de cirugía ambulatoria también ha aumentado notablemente.

En el servicio de urgencias del HIM se continua proporcionando analgesia y sedación con los medicamentos establecidos como son las benzodiazepinas y opiáceos, sin embargo no se tiene conocimiento de la eficacia y utilidad, de los alfa-agonistas como sedantes en los procedimientos de corta duración tanto terapéuticos y diagnósticos, de los cuales en la literatura se ha observando propiedades sedativas y ansiolíticas favorables en combinación con sus efectos limitados en la función respiratoria y hemodinámica. Por lo que ha incrementado el interés de su uso en la población pediátrica en diferentes escenarios clínicos como los que se realizan en esta área hospitalaria siendo importantes

para tratamiento y diagnostico oportuno. Así como también es conveniente contar con otro esquema de sedación para el paciente pediátrico en urgencias y realizar guías de sedación en el área de urgencias.

5. OBJETIVOS

- 1.-Determinar la eficacia de la dexmetomidina para inducir sedación en procedimiento de intubación en pacientes pediátricos en el servicio de urgencias
- 2.-Determinar la seguridad de la dexmetomidina para inducir sedación en el procedimiento de intubación en pacientes pediátricos que se encuentran hospitalizados en el servicio de urgencias.

6. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO Estudio piloto para demostrar la factibilidad en pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

POBLACION DEL ESTUDIO Pacientes que ingresen al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México que requieran inducción de sedación para intubación endotraqueal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes mayores de 12 meses y menores de 18 años
- b) Pacientes que requieran intubación orotraqueal

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Disfunción hemodinámica previo a la sedación
- b) Pacientes con insuficiencia hepática
- c) Pacientes con insuficiencia renal
- d) Pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmetomidina
- e) Pacientes en tratamiento con digoxina, nifedipino y verapamilo
- f) Disfunción Ventricular, Arritmias (Bloqueo cardiaco)
- g) Vía aérea difícil

METODOLOGIA DEL PROCEDIMIENTO

1. Consentimiento de procedimiento de sedación
2. Monitorización del paciente (SO₂,TA, FR, FC, glicemia capilar)
3. Datos personales en la hoja de recolección de datos

4. Preparación del equipo necesario para el procedimiento de intubación endotraqueal
5. Preparación de la dosis : Dexmedetomedina 1microgramo/kg dosis diluido a razón (4microgramos/ml) en solución fisiológica y pasar en 5 minutos. 100mcg/dosis
6. Evaluación de Grado de Sedación mediante la escala de Ramsay , alcanzar una escala de 5-6 para considerar una adecuada sedación
7. Si no se alcanza la sedación adecuada iniciar nuevo bolo de Dexmedetomedina a misma dosis y evaluar grado de sedación a los 5 minutos
8. Evaluación de signos vitales cada 5 minutos por la siguiente media hora y glucemia capilar al finalizar la infusión

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	Tipo de variable
Sedante	Fármaco agonista-2 adrenérgi	Mcg/kg	
Frecuencia Cardiaca	Latidos del corazón o pulsaciones	x/minuto	cuantitativa discreta
Frecuencia Respiratoria	Número de respiraciones	x/minuto	cuantitativa discreta
Presión Arterial	Volumen cardiaco por minuto por la resistencia arterial periferica	Sistólica/Diastólica	cuantitativa discreta
Saturación de Oxígeno	Medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en la sangre arterial circulante	Porcentaje %	cuantitativa discreta
Escala de Sedación	Sistema de evaluación del estado de sedación	Puntaje 1-6	ordinal

7. RESULTADOS

El total de la muestra consta de 4 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para realización del protocolo en su fase de muestra piloto, dentro de las características demográficas la edad promedio de los pacientes fue 32.7 meses con un rango de 24 a 42 meses, con predominio del sexo masculino en relación 3:1.

Los principales diagnósticos fueron: 3 pacientes con Enfermedades Pulmonares (2 Derrame pleural y 1 con neumonía grave) 1 paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda L2 Fiebre y Neutropenia siendo la indicación principal para realizar el procedimiento, la insuficiencia respiratoria.

Se realiza la evaluación general del paciente se prepara los insumos necesarios para la sedación y la instrumentación para la intubación endotraqueal.

El procedimiento de sedación e intubación endotraqueal se realiza por Residente de Urgencias de 4 y 5 grado y la recolección de datos y vigilancia de signos vitales y estabilización del paciente por Residente de Pediatría.

Se inicia la monitorización del paciente asegurándose de que los signos vitales sean estables y se registran tomándose como basales y se corrobora vías intravenosas permeables.

Al total de la muestra se administró la primera dosis de Dexmedetomidina 100mcg dosis en bolo con evaluación de Nivel de Sedación a los 5 minutos, alcanzándose en la Escala de Ramsay, Nivel 5 correspondiente a paciente dormido con respuesta al dolor ya que al realizarse laringoscopia presentaban los pacientes movimientos espontáneos por lo que se decide la administración de segunda dosis de Dexmedetomidina 100mcg dosis con nueva evaluación de Nivel de Sedación a los 5 minutos alcanzándose Nivel 5 presentando los pacientes movimientos espontáneos a la laringoscopia, con un total de 10 minutos.

Al presentar sedación insuficiente se decide la administración de benzodiazepina (Midazolam 100mcg/kgdo) en bolo con evaluación de Escala de Ramsay alcanzando Nivel

6 correspondiente a sin respuesta algún estímulo, a lo que se realiza exitosamente el proceso de intubación.

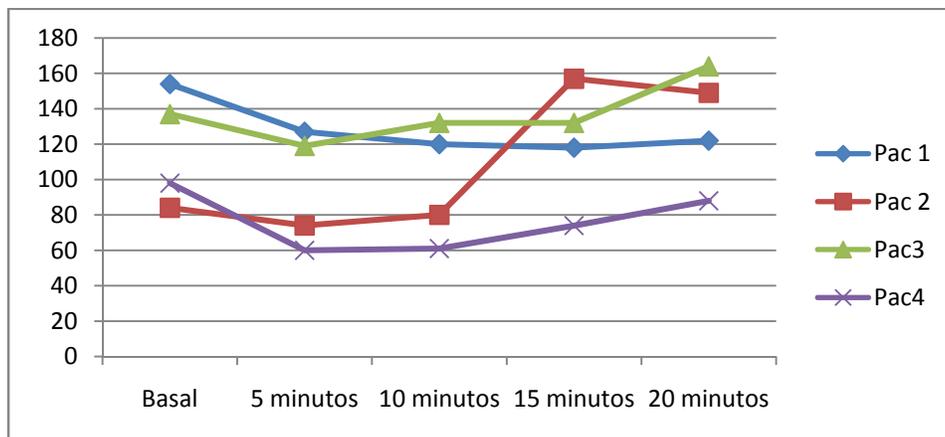
La saturación de oxígeno se mantuvo dentro de parámetros normales aun en la administración del medicamento.

No se detecta ningún efecto adversó debido a que el 100% de los pacientes continuaron bajo sedación.

DATOS GENERALES

PAC	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO
1	3ª6m	M	Derrame Pleural Izquierdo
2	2a	M	LLA L2 Neutropenia y Fiebre
3	2ª5m	M	Neumonía Grave
4	3a	F	Neumonía Complicada

Tabla.1 FRECUENCIA CARDIACA EN RELACION AL TIEMPO DE ADMINISTRACION DE DEXMEDETOMIDINA



La frecuencia cardíaca media basal fue 118.2 con una media a los 5,10, 20 minutos de 95, 98.2 y 130.7 respectivamente. Se realizó diferencia de medias entre la frecuencia cardíaca basal y a los 5,10 minutos con prueba de suma de rangos de Wilcoxon, encontrando una p 0.068 para ambas comparaciones

Tabla.2 PRESION SISTOLICA EN RELACION A LA ADMINISTRACION DE DEXMEDETOMIDINA

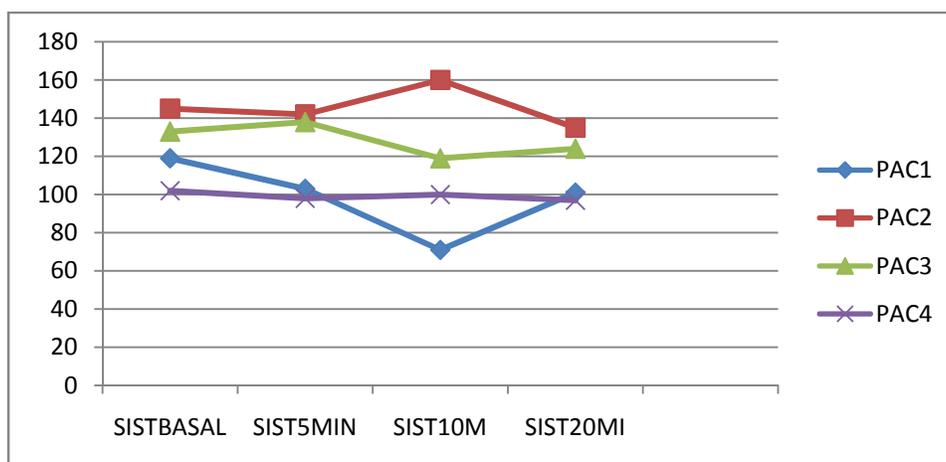
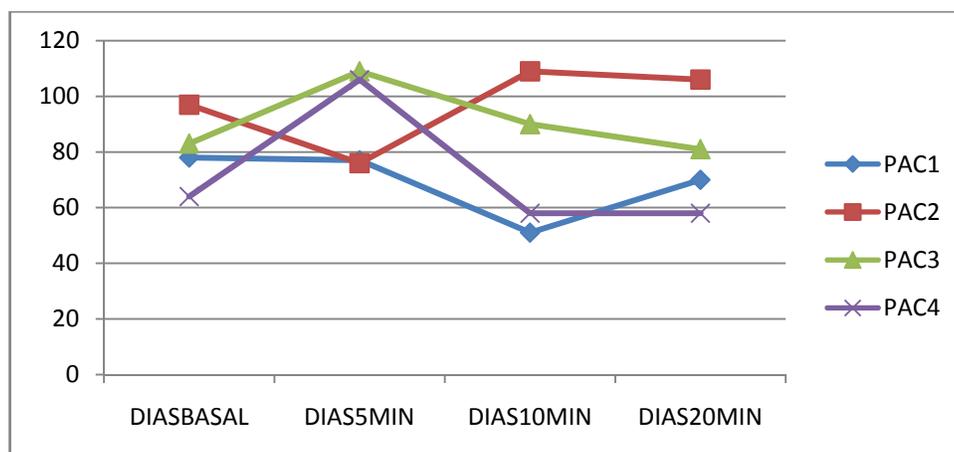
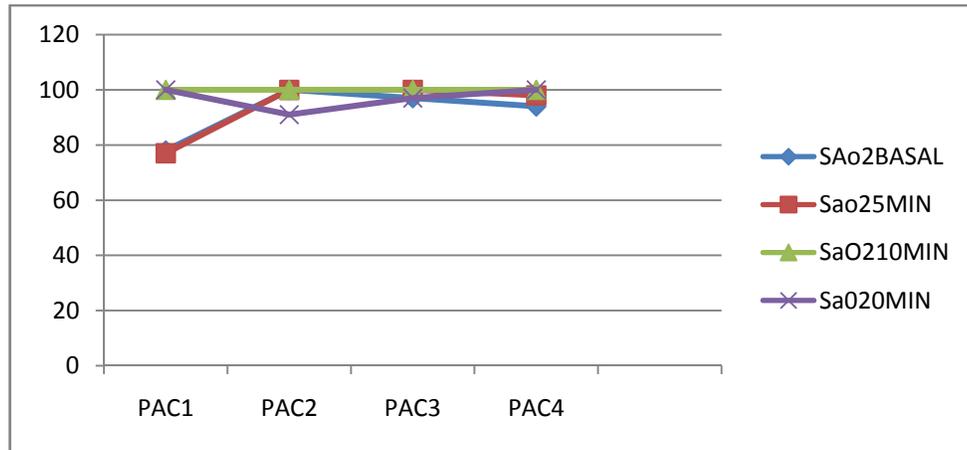


Tabla.3 PRESION DIASTOLICA EN RELACION A LA ADMINISTRACION DE DEXMEDETOMIDINA



La presión arterial sistólica basal la media basal fue 124.75; a los 5,10 y 20 minutos 120.5, 112.5 y 114.2 respectivamente . Se realizó diferencia de medias entre la presión arterial sistólica basal y a los 5,10 minutos con prueba de suma de rangos de Wilconxon, encontrando una p 0.456 para ambas comparaciones.

Tabla.4 MANTENIMIENTO DE SATURACION DE OXIGENO DURANTE LA ADMINISTRACION DE DEXMEDETOMIDINA



8. DISCUSIÓN O ANALISIS

La Dexmedetomidina como lo hemos revisado tiene propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, analgésicas, simpatolíticas, con sus limitantes en los efectos hemodinámicas sin embargo una de las propiedades principales y es destacada en todos los artículos revisados es su eficacia producir menos depresión respiratoria que las benzodiazepinas y los opioides durante los procedimientos motivo principal por lo que se ha iniciado a utilizar en procedimientos no invasivos e invasivos, razón principal por la que se utilizó en nuestra población ya que uno de las principales indicaciones de intubación fue el compromiso respiratorio debido a la patología de base, observándose durante el procedimiento el mantenimiento de una adecuada saturación de oxígeno corroborándose con lo descrito en la literatura.

Siendo un fármaco prometedor para la realización de procedimientos invasivos y no invasivos, siendo hasta el momento más estudiado por, Koroglu et al (32) para procedimientos de imagenología con resultados positivos en la sedación, sin embargo pocos estudios con muestras pequeñas se han realizado en procedimientos invasivos como los reportados por Jooste et al (52) al reportar lograr sedación efectiva en 2

pacientes pediátricos al realizar intubación. Munro et al(38) al reportar el uso de dexmedetomidina al realizar cateterismo cardiaco en 20 pacientes sin reportar efectos adversos hemodinamicos ni respiratorios y Tosun et al (37) al utilizar dexmedetomidina en combinación con ketamina o propofol para realización de cateterismo cardiaco en cardiopatías congénitas, sin embargo los procedimientos invasivos han aumentado su importancia en los servicios de urgencias de los hospitales debido al incremento en realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos sin necesidad de realizar sedación en sala de quirófano como la experiencia que se tiene en nuestro servicio de urgencias del Hospital Infantil en donde se realizan procedimientos invasivos en la atención primaria del paciente y la necesidad de utilizar nuevos medicamentos para proporcionar sedación.

En una serie de 5 casos reportado por Basem Abdelmalak Md et al (9) utilizó dosis única de dexmedetomidina 1mcg/kg para intubación endotraqueal alcanzando Nivel 4 en escala de Sedación de Ramsay; en nuestra experiencia con una dosis de dexmedetomidina se evaluó el nivel de sedación alcanzándose Nivel 5 en la Escala de Ramsay, la cual valora 6 niveles considerándose sedación profunda apartir del 4-5 nivel como lo reportado por Keira P. Mason et al (14,6) ;lográndose realizar procedimiento posterior a dos bolos de dexmedetomidina y una benzodiacepina lo cual no concuerda con lo reportado en la literatura, cabe destacar que también se pueden utilizar la Escala Visual Analógica y el Indice Biespectral, sin embargo no se incluyeron estas escalas de sedación por ser subjetivo y no contar con el recurso en las instalaciones respectivamente.

Sin embargo no se logra realizar intubación por lo que es necesario en 10 minutos 2 dosis de dexmedetomidina siendo necesario administración de benzodiacepina a dosis mínima.

En la experiencia en nuestro servicio de urgencias al momento de realizar algún procedimiento invasivo se administran dosis máximas de benzodiacepinas, con lo que podríamos destacar que se podría utilizar una dosis de dexmedetomidina y una dosis mínima de benzodiacepinas como lo reportado en la literatura, una de las propiedades descritas en el uso de la dexmedetomidina es la disminución de dosis de tiopental en un 37% como coadyuvante en la inducción a la sedación como lo descrito por Húlya Basar MD et al (12), Angela S. Czaja et al en su estudio retrospectivo reporta la reducción de la

dosis de benzodicepinas en 42% y opioides en 36% (17), por lo que se corrobora lo descrito en la literatura de su efecto potencializador con este grupo de medicamentos. Además no sería necesario administrar 2 o 3 dosis de dexmedetomidina ya que no observamos algún cambio en la Escala de Sedación. Existen dosis estandarizadas en pacientes pediátricos como los descritos en los artículos de revisión por Hanna Phan (15) y Mato et al (3).

Joseph D Tobias et al (36) reportó que la dexmedetomidina fue menos efectiva en pacientes menores de 12 meses ya que alcanzaron Nivel 1 en la escala de Ramsay durante la infusión por lo que en nuestra muestra no se incluye este grupo sin embargo son pocos los estudios reportados y será necesario su mayor experiencia.

En nuestra muestra se observó que un paciente presentó bradicardia (por debajo de la P5) sin observarse repercusión hemodinámica no siendo necesario la intervención o suspensión de la dexmedetomidina como lo reportado en la literatura por Keira P. Mason et al (31,49) quien reportó que el 16% del total de la muestra reportó bradicardia con duración de 5 minutos coincidiendo con la infusión, sin necesitar tratamiento.

En los estudios reportados en la literatura por Tobias (36) y Berkenbosch (34), Chrysostomou et al y Diaz et al (13) los efectos secundarios más comunes de la dexmedetomidina fueron hipotensión y bradicardia siendo necesario la discontinuación de la dexmedetomidina sin embargo en nuestra muestra no se encuentra una repercusión clínica y estadísticamente significativa, por lo que consideramos a la dexmedetomidina segura para la utilización de procedimientos invasivos en el servicio sin tomar en cuenta que la muestra alcanzada no es suficiente sin embargo nos da pauta para realizar estudios prospectivos y comparativos con benzodicepinas.

1 paciente presentó aumento de la presión arterial a los 5 minutos de iniciada la administración, aun en los artículos reportados en pacientes pediátricos no se ha documentado como efecto secundario adverso y sí en los pacientes adultos reportado por DyckJB Maze et al (40) quien durante la infusión intravenosa en 5-min, de 2 microgramos / kg de dexmedetomidina, la presión arterial media (PAM) se incrementó en un 22% de los valores basales. Petroz et al reporta un paciente con hipertensión sin embargo es atribuido a llanto e irritabilidad, lo cual es frecuente en nuestros pacientes, sin embargo en nuestro estudio no fue factor etiológico por lo cual deberá ampliarse su estudio a fin de descartar que sea dosis dependiente , secundaria a intubación

medicamentosa o por tiempo de infusión como lo descrito por Riker RR et al (41) en donde reporta la hipertensión como resultado de la vasoconstricción del musculo liso y la estimulación directa de los receptores alfa en especial los alfa-1, sugiriéndose la administración durante 20 minutos.

9. CONCLUSIONES

En el servicio de urgencias se puede utilizar dexmedetomidina para realizar procedimientos invasivos.

Su eficacia para realizar procedimiento invasivo como agente único no se logró.

A pesar de 2 dosis de dexmedetomidina no se logra cambio en el Nivel de Escala de Sedación de Ramsay.

Se confirma la acción potencializadora de la dexmedetomidina con benzodiazepinas al requerir dosis mínimas para realizar procedimientos invasivos.

La dexmedetomidina es segura ya que se observaron los efectos hemodinámicos sin embargo no se observa diferencia clínica y estadísticamente significativa.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists Practice Guidelines for Sedation and Analgesia y Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*. Vol. 84 Issue 2 Feb 1996
2. M. Castilla-Moreno y M.Castilla-García Seudoanalgesia pediátrica en lugares fuera de quirófano, *Rev.Soc.Esp.Dolor* 11:515-520, 2004
3. Charles J. Coté, Stephen Wilson and the Work Group on Sedation Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: An Update American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry, *Pediatrics* 2006;118;2587-2602
4. Ralph Gertler, md, H. Cleighton Brown, Md, Donald H. Mitchell, Md, and Erin N. Silvius, Md Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent *Bumc Proceedings* 2001;14:13–21
5. Hanna Pham and Milap C. Nahata Clinical Uses of Dexmedetomidine in Pediatric Patients, *Pediatric Drugs* 2008; 10 (1): 49-69
6. Guy.C.Petroz, Nancy Sikich, Michael James, MD. A Phase I, two center study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Dexmedetomidine in Children, *Anesthesiology* 2006; 105: 1098-110.
7. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 128.
8. Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F.The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment *De. . Anesth Analg* 2001; 93: 1205-1209.
9. Hall JE, Ulrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705
10. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation *Anesth Analg* 1991; 73: 112-118. ***
11. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Bradley D, Candwell E, Nauthton C, et al Preliminary use experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-1142.
12. Mukhtar AM, Obaua EM, Hassona AM The use of dexmedetomidine in pediatric cariac surgery, *Anesth Analg* 2006; 103: 52-6
13. Chrysostomou C. Di Filippo S Manrique A et al Use of dexmedetomedine to facilitate acute discontinuation of opioids after cardiac transplantation in children.. *Crit Care MJed* 2005; 33; 2110-2.

14. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. I Effects of intravenous dexmedetomidine in humans Sedation, ventilation, and metabolic *Anesthesiology* 1992;77:1125–1133.
15. Ruskoaho H, Lepäho J. and Wistar-Kyoto rats The effect of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, on plasma atrial natriuretic peptide levels, haemodynamic and renal excretory function in spontaneously hypertensive. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 125-132.
16. MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans Zornow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993; 13: 350-353.
17. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat . *Br J Anaesth* 1997; 78: 301-307.
18. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery A placebo-controlled dose-ranging study *Anaesthesia* 1993; 48: 482-487
19. Bhana N, Goa KL, McClellan JM Dexmedetomidine *Drugs* 2000; 59: 263-268.
20. Trilitzsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, et al Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled phase II study . *Crit Care Med* 2002; 30: 1007-1014.
21. Venn RM, Hell J, Grounds RM Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4: 302-308.
22. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM.Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86: 650-656.
23. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J.Reduction of minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-1060.
24. Fragen RJ, Fitzgerald PC Effect of dexmedetomidine on mimimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults aged 55 to 70 years. . *J Clin Anesth* 1999; 11: 466-470.
25. Horvath G, Szikszay M, Rubicsek G, Benedk G. An isobolographic analysis of the hypnotic effects of combinations of dexmedetomidine with fentanyl or diazepam in rats. *Life Sci* 1992; 50: 215-220.
26. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, StaffordM The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers *Anesth Analg* 1999; 88: 633-639.
27. Buhner M, Mappes A, Lauber R, Stanski DR, Maitre PO Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirements and alters distribution pharmacokinetics. . *Anesthesiology* 1994; 80: 1216-1227.

28. Roekaerts PM, Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S, Alleviation of the peripheral hemodynamic effects of dexmedetomidine by calcium channel blocker isradipine Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 364- 370.
29. K, Guo TZ, Davies MF, Maze M Nifedipine, an L-type calcium channel blocker, restores the hypnotic response in rats made tolerant to the alpha-2 adrenergic agonist dexmedetomidine Reid . J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 993-999.
30. Horvath G, Kovacs M, Szikszay M, Benedek G Drugs acting at calcium channel can influence the hypnotic-anesthetic effect of dexmedetomidine. Acta Biochem Biophys Hung 1991; 26: 75-81.
31. Keira P.Mason, David Zurakowski, Steven E. ZGleszewski High dose dexmedetomedine as the sole sedative for pediatric MRI Pediatirc Anesthesia 2008, 18: 403-411
32. Koroglu, A Demirbilek S. Tekan H et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imagin examination: preliminary results Br.J. Anaesth 2005: 94 821-4.
33. Mason KP, Zglezewski SE, Deardein JL, et al. Dexmedetomedine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. Anaesth Anakg 2006; 103: 57-62
34. Berkenbosh JW. Wankum PC. Tobias JD, Prspective evaluation of dexmedetomedine for noinvasice procedural sedation in children. Pediatr CritCare ed 2005; 6 435-9.
35. Joseph, D. Tobias, and John W. Berkenbosch Seation During Mechanical Ventilation in Infants and Children : Dexmedetomidine VS Midazolam Southern Medical Journal Vol. 97 Num.5. May 2004 451-55
36. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients P: . *South Med J* 2003; 96:871–875
37. Tosun Z, Akin A, Guler G, et al Dexmedetomidine-ketamine and propofol-ketamine combinations for anesthesia in spontaneously breathing pediatric patients undergoing cardiac catheterization . J Cardiothorac Vasc Anesth 2006; 20 515-9
38. Munro HM, Tirota CF, Felix DE, et al. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. Pediatr Anesth 2007; 17: 109-12
39. Angela S. Cazaja MD MSc Jerry Zimmerman MD The use of dexmedetomedinine in critically ill children Pediatric Crit Care Med 2009 Vol. 10 No.3. 381- 386.
40. Dyck JB - *Anesthesiology* - 01-MAY-1993; 78(5): 813-20 The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers
41. Riker RR Fraser Pharmacotherapy 2005; 25 (5) Adverse events associated with sedative, analgesics, and other drugs provide patient comfort in tharmae intensive care unit.

42. Kristin P. Barton, MD; Ricardo Munoz, MD; Victor O. Morell, MD; Constantinos Chrysostomou, MD *Pediatr Crit Care Med* 2008 Vol. 9, No. 6 Dexmedetomidine as the primary sedative during invasive procedures in infants and toddlers with congenital heart disease
43. S. Vilo, P. Rautiainen, K. Kaisti, R. Aantaa, M. Scheinin, T. Manner and K. T. Oikkola Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age *British Journal of Anaesthesia* 100 (5): 697-700
44. Andrea Paris and Peter H. Tonner Dexmedetomidine in anaesthesia *Anaesthesiology* 2005 18: 412-418
45. Susan M. Fiaz FAAP, Alexander Rodarte FCCM Jennifer Foley Edmund V. Capparelli Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: Preliminary study *Pediatric Crit Care Med* 2007 Vol. 8 No. 5 419-423
46. Basem Abdelmalak, Laila Makay Jeremy Hoban, D. John Doyle Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway *Journal of Clinical Anesthesia* 2007 19: 370-373
47. Philip Bernard, Carrie E. Makin, Hinrich A. Werner Hypoglycemia associated with dexmedetomidine overdose in a child? *Journal of Clinical Anesthesia* 2009 21, 50-53
48. Maro, A. Pérez, J. Otero L.M. Torres Dexmedetomidina, un fármaco prometedor *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002 49: 407-420
49. Keira P. Mason, Steven E. Zgleszewski Randy Prescilia Hemodynamic effects of dexmedetomidine sedation for CT imaging studies *Pediatric Anesthesia* 2008 18 393-402
50. Joseph D. Tobias Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology *Pediatric Crit Care Med* 2007 Vol. 8 No. 2 115-132
51. Takahiko Kamibayashi Mervyn Maze Clinical uses of alpha₂-adrenergic agonists *Anesthesiology* 93 No. 5 Nov 2000 1345-1349
52. Jooste EH, Ohkawa S, Sun LS: *Anesth Analg* 2005; 101:1238–1248 Fiberoptic intubation with dexmedetomidine in two children with spinal cord impingement.