



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ISSSTE
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**“USO DE DEXMEDETOMIDINA VÍA INTRANASAL VERSUS INTRAVENOSA
EN CIRUGÍA OFTALMOLÓGICA”**

TESIS PRESENTADA POR
KAREN GARCÍA GARCÍA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ANESTESIOLOGO

ASESOR: DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO
FECHA DEL EXAMEN: 14 DE NOVIEMBRE DEL 2016
**LUGAR DEL EXAMEN: HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO
ZARAGOZA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



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.

INDICE

Definición del problema	3
Introducción	4
Antecedentes	5
Justificación	10
Hipótesis.....	11
Objetivo general y objetivos específicos	12
Diseño	13
Definición del plan de procesamiento y presentación de la información	18
Consideraciones éticas	20
Plan de Trabajo	20
Recursos humanos, materiales y financieros	21
Resultados	22
Discusión	23
Conclusión	25
Tablas y gráficas.....	26
Anexos	32
Bibliografía.....	33

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La cirugía oftalmológica es considerada de bajo riesgo, sin embargo existe un aumento en la morbilidad perioperatoria secundario a factores propios de los pacientes, que en su mayoría se encuentran en el grupo de la tercera edad.

Es de suma importancia administrar fármacos que proporcionen adecuada sedación con la mayor estabilidad hemodinámica de que se es posible.

La dexmedetomidina es un agonista alfa 2 adrenérgico que tiene como principal característica proporcionar sedación adecuada sin causar depresión respiratoria y con mínimos efectos colaterales adversos.

Comúnmente la dexmedetomidina es administrada vía intravenosa, sin embargo se ha reportado puede ser administrada y eficientemente absorbida vía intranasal. La vía intranasal es una vía no invasiva y bien tolerada por los pacientes, con pocas diferencias en la farmacodinamia en comparación con la vía intravenosa y relativamente pocas contraindicaciones para su uso.

De esta manera, la administración intranasal puede ser una elección segura para una óptima sedación en procedimientos cortos como cirugías oftalmológicas.

Por lo que se sugiere la siguiente pregunta de investigación:

¿Es seguro y eficaz la dexmedetomidina intranasal en cirugía oftálmica bajo anestesia locoregional?

INTRODUCCIÓN

Son frecuentes los procedimientos que requieren de sedación y es tarea del médico anesthesiologo llevarlos a cabo con pleno conocimiento de la cinética de la droga administrada y los efectos clínicos que en el paciente tendrán. Una consideración importante que se debe realizar, es que gran parte de ellos requiere una vía de administración intravenosa. Algunas veces no es posible contar con una vía disponible, sea por características del paciente o de la cirugía, por tanto, tomar en cuenta otra vía de administración es una consideración aceptable.

La cavidad nasal, tiene cualidades para su uso como vía de administración farmacológica. Se ha demostrado que puede ser utilizada como una alternativa para la administración de drogas e incluso ha mostrado mayor efectividad para alcanzar objetivos clínicos en comparación con otras vías de administración para la misma droga, incluso la oral.

La Dexmedetomidina administrada por vía intranasal, presenta características farmacodinámicas similares a la intravenosa; el mecanismo de acción con el que cuenta la droga, otorga un perfil de seguridad que permite su administración sin riesgo de deterioro de la función respiratoria lo que pone en ventaja al fármaco frente a otros para un uso similar.

La dexmedetomidina es un agonista alfa₂ adrenérgico específico con propiedades anestésicas, analgésicas y ansiolíticas, útil en el paciente programado para cirugía oftalmológica, que frecuentemente presentan hipertensión como respuesta al estrés prequirúrgico con el riesgo de aumento de presión intraocular y hematoma retrobulbar con el consiguiente diferimiento de la cirugía

ANTECEDENTES

La introducción a la práctica clínica de la dexmedetomidina fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 1999, inicialmente como un sedante intravenoso de corta duración para la sedación en las unidades de cuidados intensivos y, posteriormente, se le atribuyeron propiedades analgésicas, por lo que varios estudios han investigado su uso como adyuvante analgésico sistémico, sobre todo en el perioperatorio temprano (1).

Es un agonista extremadamente selectivo del adreno-receptor alfa-2, por lo cual posee propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, simpaticolíticas y analgésicas. A nivel de los receptores, ejerce su acción hipnótico-sedante; a nivel del locus ceruleus mediante su unión a los receptores α_2 de este grupo celular, provoca una disminución dosis-dependiente de la liberación de noradrenalina, disminuye a su vez la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño (2).

Los efectos ventilatorios de los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. La dexmedetomidina a concentraciones que producen una sedación considerable, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO₂ (3).

En los pacientes sometidos a sedación intravenosa con dexmedetomidina y anestésico tópico orofaríngeo para intubación no se observan cambios en saturación con éxito al procedimiento y ningún paciente tuvo evidencias de depresión respiratoria por el dióxido de carbono. Tanuja compara dos grupos a los cuales a uno se premedica con dexmedetoidina 0.8 mcg/kg en 10 minutos y un grupo control con solución salina 0.9%. Concluyendo que la premedicación con dexmedetomidina atenúa la respuesta simpaticoadrenal sobre la presión intraocular, disminuyendo la frecuencia cardiaca, la presión arterial media y así, manteniendo a los pacientes hemodinámicamente estables. Además de disminuir los requerimientos de propofol durante la inducción en la anestesia general (4).

Otro estudio realizado por Gupta y cols. En el cual concluyó que la premedicación con dexmedetomidina a 1 mcg/kg para 10 minutos provee condiciones satisfactorias para la intubación con fibroscopio y atenúa la respuesta hemodinámica. (5)

La cardioprotección conferida por la dexmedetomidina está mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observadas durante su uso evitan el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico (6).

Entre los efectos adversos cardiovasculares se incluyen episodios ocasionales de bradicardia con informes poco frecuentes de pausa sinusal o paro cardíaco. La hipotensión también se ha informado, así como la hipertensión (producida por vasoconstricción generalizada, debido a agonismo alfa 2B). Aunque la dexmedetomidina no tiene efectos directos sobre la fibra miocárdica, la disminución del gasto cardíaco puede deberse a cambios en la frecuencia cardíaca o al aumento de la postcarga (7).

La mayor preocupación en su utilización es la potencial depresión cardiovascular (se ha reportado hasta un 5% de pacientes que pueden presentar bradicardia con disminución de 30% de cifras basales), que puede ser particularmente pronunciada en los pacientes con aumento del tono vagal, accesos de tos, hipoxemia o aquellos que utilizan fármacos que disminuyen el tono simpático, como los betabloqueadores. Por tanto, dada la propensión a hipotensión y/o bradicardia, es importante determinar el flujo que maximiza el ahorro en el uso de anestésicos y analgésicos, minimizando la aparición de efectos cardiovasculares adversos. Se ha comprobado que la omisión de la dosis de carga evita efectos hemodinámicos indeseables sin comprometer la sedación y la analgesia, y también se han documentado efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y tensión arterial al administrar la dosis de bolo durante 20 minutos o más. El uso perioperatorio de la dexmedetomidina se asocia con una incidencia significativamente disminuida de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, sin efectos adversos significativos (8)

Es posible que la dexmedetomidina pueda causar bradicardia, junto con el aumento de la presión arterial que posteriormente disminuye debido a su efecto adrenérgico. Sin embargo, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular tales como la hipertensión, sus efectos hemodinámicos pueden ser una ventaja debido a la estabilidad hemodinámica que la dexmedetomidina puede ofrecer durante el estrés quirúrgico (9)

La frecuencia cardíaca, la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas disminuyen durante la infusión de dexmedetomidina. Ésta continúa atenuando la actividad simpática durante el postoperatorio inmediato (9).

La dosis inicial a 1 µg/kg en 10 minutos de dexmedetomidina disminuye catecolaminas entre 45 y 76%; esta supresión de catecolaminas persiste en las perfusiones posteriores. El aumento de concentraciones de la dexmedetomidina aumenta de forma progresiva la sedación y analgesia, va disminuyendo la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco (10).

En dosis de 2 mg/kg vía oral produce un efecto hipotensor alrededor de las tres horas y de disminución de frecuencia cardíaca a los 45 minutos posteriores a la administración del medicamento, en comparación con la vía intravenosa, que se produce alrededor de los primeros 10 minutos (10).

Comparado con el midazolam para lograr sedación y ansiólisis en cirugía superficial, 2.5 µg/kg intramuscular de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0.7 µg/kg intramuscular de midazolam, con menor trastorno psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada (11).

La sedación puede aliviar la inquietud o la agitación del paciente, disminuyendo la ansiedad, la cual puede causar o realimentar la agitación. Lo ideal es administrar sedación en niveles que produzcan comodidad en el paciente y conserven su capacidad de respuesta, es decir, que al estímulo responda orientado y comunicativo. Cuando la sedación se acompaña de esta condición, permite que el paciente colabore y cumpla mejor con las instrucciones del equipo tratante, con conocimiento sobre su estado subjetivo y expresión de sus necesidades a través de viva voz, con gesticulaciones o el movimiento de extremidades (12).

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosificación, ya que puede causar depresión respiratoria, dificultades para la extubación, estrés psíquico, trastornos metabólicos y depresión inmunológica. En el extremo opuesto, la sedación insuficiente puede causar desorientación, estrés y agitación, hipertensión, taquicardia e hiperventilación (12).

En la población pediátrica se ha administrado vía intranasal, produciendo una sedación mayor que con midazolam oral con una similar cooperación, siendo esta vía efectiva, bien tolerada y conveniente. La dexmedetomidina vía oral comparada con el midazolam oral no provoca diferencias significativas entre los niveles de sedación pre y postanestésico. Aunque el inicio de la sedación es más rápido con midazolam; con dexmedetomidina se logran menores puntajes de dolor, agitación, vómitos y temblores en el período postoperatorio inmediato; además, la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca se mantuvieron más estables durante los períodos intra y postoperatorios (13).

Comúnmente la dexmedetomidina es administrada vía intravenosa, sin embargo se ha reportado puede ser administrada y eficientemente absorbida vía intranasal. La vía intranasal es una vía no invasiva y bien tolerada por los pacientes, con pocas diferencias en la farmacodinamia en comparación con la vía intravenosa y relativamente pocas contraindicaciones para su uso. De esta manera, la administración intranasal puede ser una elección segura para una óptima sedación en procedimientos cortos (14,15).

Xian y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en 60 pacientes los cuales se dividió en tres grupos; un grupo se administró dexmedetomidina intranasal 1 mcg/kg, otro vía intravenoso a 1 mcg/kg y un tercer grupo control con placebo. Obteniendo como resultado que se obtiene una

sedación adecuada después de la administración nasal de los 30 a 45 minutos y vía intravenosa de los 15 a 20 minutos. Concluyendo que la vía intranasal ofrece una sedación adecuada y una vía no invasiva bien tolerada. (16)

DEXMEDETOMIDINA EN CIRUGÍA OFTÁLMICA.

La presión intraocular está determinada por el tono de los músculos extraoculares, rigidez escleral, la vascularidad de la órbita y la producción y flujo de salida del humor acuoso. Variaciones temporales en presión están generalmente bien tolerado en los ojos normales, pero incluso episodios transitorios de aumento de la presión intraocular en pacientes con subyacente presión baja de la arteria oftálmica puede poner en peligro la perfusión de la retina y causar isquemia retinal. Aumenta la presión intraocular en el marco de un proceso de globo abierto puede causar el drenaje de humor acuoso o extrusión de vítreo a través de la herida (4, 17).

El efecto de la dexmedetomidina en la presión intraocular puede ser debido a su efecto vasoconstrictor directo en los vasos sanguíneos aferentes del cuerpo ciliar que conducen a la reducción de la producción de humor acuoso. También puede facilitar el drenaje del humor acuoso mediante la reducción del tono vasomotor simpático mediado por el sistema de drenaje ocular. Por último, el efecto hemodinámico de la dexmedetomidina puede ser responsable de la reducción de la presión intraocular (18).

Pal y cols. Realizaron un estudio que consistió en formar tres grupos a los que se administró diferentes dosis de dexmedetomidina en infusión durante 10 minutos, a un grupo se administró 0.4 mcg/kg, otro a 0.6 mcg/kg y un tercer grupo control con placebo. Concluyendo que ambas dosis de dexmedetomidina previene eficazmente el aumento de la presión intraocular asociada a la administración de suxametonio y la intubación endotraqueal. Sin embargo, la dexmedetomidina 0.6 mcg/kg puede causar hipotensión significativa por lo que es preferible a dosis de 0.4 mcg/kg. (18)

La cirugía oftálmica es un área de la cirugía facial que comúnmente se encuentra con la supresión respiratoria y donde la cooperación del paciente es esencial. Recientemente hay varios estudios para la sedación con dexmedetomidina en la cirugía de catarata. Erdurmus et al. reportaron la sedación con dexmedetomidina con mayor satisfacción del paciente y del cirujano en comparación con el grupo control en la cirugía de cataratas. (19)

Otro estudio que evaluó la dexmedetomidina en comparación con la sedación con propofol durante la cirugía de retina reportó una mayor satisfacción del paciente con sedación con dexmedetomidina que con propofol. La satisfacción del paciente puede estar relacionada con la sedación inducida por la dexmedetomidina ya que es similar a la del sueño natural. La satisfacción de los cirujanos fue similar en ambos grupos. (20)

Jae-Hwa Yoo et al. Concluyó en su estudio que la sedación con dexmedetomidina durante la cirugía de retina mejora la satisfacción tanto del paciente como del cirujano sin complicación a nivel respiratorio. Es una opción segura y una opción preferible para la cirugía de retina. (9)

La cirugía de cataratas se realiza con mayor frecuencia bajo anestesia local con anestesia monitorizada y sedación. Varios fármacos se han utilizado para la sedación durante este procedimiento incluyendo propofol, benzodiazepinas y opioides. Sin embargo, el propofol puede causar sedación excesiva y desorientación, las benzodiazepinas puede provocar confusión, particularmente, cuando se administra a pacientes de edad avanzada, y los opioides se asocian con un mayor riesgo de enfermedades respiratorias, depresión y desaturación de oxígeno. Todos estos desfavorables efectos pueden obstaculizar la cooperación de los pacientes durante la cirugía, y haría que estos agentes menos ideal para la sedación intraoperatoria. En contraste, la dexmedetomidina con efectos sedantes y analgésicos y propiedades desprovista de efecto depresor respiratorio por lo que la convierte en un agente atractivo para la sedación durante la anestesia de cirugía de cataratas. Se realizó un estudio clínico doble ciego para comparar los efectos de la sedación de dexmedetomidina con los de midazolam en pacientes sometidos a cirugía de cataratas bajo anestesia peribulbar. (21,22)

JUSTIFICACIÓN

La dexmedetomidina produce una disminución en la actividad del sistema simpático que da como resultado estabilidad hemodinámica, sedación, ansiólisis y analgesia; además, disminuye la presión intraocular proporcionando un efecto benéfico en pacientes sometidos a cirugía ocular.

Existe un alto porcentaje de hipertensión arterial en los pacientes con patología ocular, de tal manera que la dexmedetomidina puede utilizarse como medicación perioperatoria ya que ofrece mayor estabilidad hemodinámica.

Diferentes estudios demuestran mayor beneficio en el uso de dexmedetomidina por vía intranasal comparada con otras vías de administración, asegurando efectos óptimos y mínima aparición de efectos colaterales lo que traduce una sedación adecuada.

La importancia del estudio radica en corroborar el beneficio de la vía intranasal dada su fácil administración, certera eficacia y mínimos efectos colaterales proporcionando una alternativa terapéutica de bajo costo y con resultados predecibles que ofrecen adecuado entorno operatorio en cirugía oftalmológica de manera segura y eficaz. Permitiendo que en un futuro otros pacientes se beneficien del conocimiento obtenido.

HIPÓTESIS

La administración de dexmedetomidina vía intranasal en el perioperatorio es más segura y eficaz que la vía intravenosa proporcionando adecuada sedación, estabilidad hemodinámica y mínimos efectos colaterales en cirugía oftalmológica.

La administración de dexmedetomidina vía intravenosa en el perioperatorio es más segura y eficaz que la vía intranasal proporcionando adecuada sedación, estabilidad hemodinámica y mínimos efectos colaterales en cirugía oftalmológica.

OBJETIVO GENERAL

Comprobar si la dexmedetomidina vía intranasal es más segura y eficaz que la vía intravenosa proporcionando adecuada sedación, estabilidad hemodinámica y mínimos efectos colaterales en cirugía de oftalmología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Valorar la seguridad y efectividad de la vía intranasal.

Observar el grado de sedación mediante la escala de Ramsay tras la administración de dexmedetomidina.

Estimar la estabilidad hemodinámica a través del registro de los cambios en las cifras tensionales durante el transquirúrgico.

Analizar la repercusión en la frecuencia cardíaca durante el perioperatorio.

Registrar los cambios en la saturación de oxígeno en el perioperatorio.

Identificar la presencia de efectos adversos en la administración intranasal e intravenosa de dexmedetomidina

DISEÑO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

Z_{α} = Valor correspondiente al riesgo a una prueba unilateral.

Z_{β} = Valor correspondiente al poder o potencia.

(es recomendable esté entre el 80 a 90%)

p_1 = Proporción poblacional del grupo 1

p_2 = Proporción poblacional del grupo 2

p = Promedio de las proporciones $(p_1+p_2)/2$

Comparación de dos proporciones

(Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)

Tipo de test:
Bilateral

Nivel de confianza o seguridad (1- α):
95%

Poder estadístico:
80%

P1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual):
50%

P2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica):
30%

Tamaño muestral:
32

Definición del grupo control.

Grupo (IN): Se empleará premedicación con dexmedetomidina intranasal a 1 mcg/kg

Grupo (IV): Se empleará premedicación con dexmedetomidina intravenosa a 0.5 mcg/kg

Criterios de inclusión.

Pacientes de ambos sexos

Edad entre 18 y 85 años

Pacientes con ASA I, II y III.

Peso entre 40 y 80 kg

Pacientes en quienes se decidió anestesia locorregional.

Acepte ingreso a protocolo de estudio

Criterios de exclusión.

Pacientes con antecedentes de alergia a fármacos alfa 2 agonistas.

Pacientes betabloqueados

Pacientes con frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto

Tensión arterial media menor de 65 mmHg

Pacientes con urgencia o emergencia hipertensiva el día de su cirugía.

Criterios de eliminación.

Pacientes con complicaciones secundarias al bloqueo peri o retrobulbar

Pacientes en quienes se decide cambio de técnica anestésica.

Definición de variables y unidades de medida.

Nombre	Definición	Medición de variable	Tipo de variable	Prueba estadística
Edad	Menciona el tiempo que ha vivido un ser vivo	Años	Cuantitativa	T student
Genero	Asigna funciones, actitudes, capacidades y limitaciones diferenciadas entre sexo femenino y masculino	Masculino Femenino	Cualitativo	Chi cuadrada
Peso	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado	Kilogramos	Cuantitativa	T student
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo	Latidos por minuto	Cuantitativa	T student
Saturación de oxígeno	Porcentaje de Hb capilar saturada con oxígeno	Porcentaje	Cuantitativa	T student
Presión arterial media (PAM)	Es la media aritmética de los valores de las presiones sistólica y diastólica	Presión arterial media no invasiva (T0, T1, T2, T3, T4, T5)	Cuantitativo	T student
ASA	Sociedad Americana de Anestesiólogos. Evaluación del estado físico	I, II o III	Cuantitativa	T student
Ramsay	Escala que evalúa el estado de sedación	Inadecuada: Ramsay 1 Adecuada: Ramsay 2-4 Excesiva: Ramsay 5-6	Cuantitativo	T student

Efectos colaterales:		En el transcurso del estudio.	Cualitativa	Chi cuadrada
Bradicardia	Bradicardia: Disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 40 lpm a lo que se administrará Atropina 10 mcg/kg	Si o No		
Hipotensión	Hipotensión: Disminución de la Tensión arterial media por debajo de 65 mmHg. A lo que se administrará Efedrina 5 mg máximo 20 mg IV. Norepinefrina 0.05 mcg/kg/min			

Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA)

ASA I: Un paciente sano.

ASA II: Paciente con enfermedad sistémica controlada y sin daño a organos blanco.

ASA III: Paciente con enfermedad sistémica que limita su actividad, con daño a organos blanco pero no incapacitante.

ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica incapacitante y constantemente amenaza su vida.

ASA V: Paciente moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas con o sin realización de la intervención quirúrgica.

ASA VI: Paciente declarado con muerte cerebral y que donara sus órganos para propósitos de trasplante.

Escala de Ramsay

Nivel 1: Paciente Agitado, ansioso o inquieto.

Nivel 2: Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3: Dormido con respuesta a órdenes.

Nivel 4: Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.

Nivel 5: Dormido con respuesta solo al dolor.

Nivel 6: No tiene respuestas.

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se anexa hoja de recolección de datos. (Anexo 2)

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

Estudio clínico controlado (estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, doble ciego)

Previa autorización del protocolo de investigación por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, firma de un consentimiento informado, diseñado ex profeso para el presente estudio (Anexo 1), así como cumplimiento de los criterios de inclusión y de manera aleatorizada (tabla de aleatorización numérica) se decide a qué grupo pertenecerá cada paciente.

Los pacientes fueron colocado en uno de los dos grupos (grupo IN o IV) de acuerdo a la tabla de aleatorización numérica. La dexmedetomidina fue preparada en recipientes con la misma apariencia y numerados para cada paciente de acuerdo a la tabla de aleatorización numérica. Los pacientes fueron asignados en orden numérico y recibieron el fármaco en el correspondiente recipiente preparado.

De esta manera se conformaron dos grupos:

Grupo 1(IN): A este grupo de pacientes se les administró solución fisiológica 100 ml en infusión intravenosa para 10 minutos más Dexmedetomidina intranasal calculada a 1 mcg/kg modificando dilución para obtener un volumen final de 0.8 mL

Grupo 2 (IV): En este grupo a los pacientes se les administrará dexmedetomidina calculada a 0.5 mcg/kg diluida en 100 ml de solución fisiológica en infusión intravenosa para 10 minutos más solución fisiológica 0.8 ml vía intranasal.

Las soluciones que se administraron en los dos grupos se perfundieron mediante bomba volumétrica.

La dexmedetomidina intranasal fue calculada a una dosis de 1 mcg/kg de una preparación parenteral de 100 mcg/ml modificando dilución para obtener un volumen final de 0.8 ml. La cual fue administrada en ambas fosas nasales (0.4 mL por fosa nasal), tomando la punta de la nariz y traccionando en un ángulo de 30° se procede a depositar en la región anterior de la nariz.

Todos los fármacos del estudio se prepararon por un investigador independiente que no participa en la observación o administración de los agentes. Los pacientes, los observadores y los anesthesiólogos que asisten fueron cegados al fármaco dado y los resultados del ensayo.

La vigilancia perioperatoria se realizó por residente o médico adscrito de anestesiología y la recolección de los datos se realizó por el investigador.

Si los pacientes se encontraban con sedación inadecuada considerada esta como Ramsay 1, se realizaron rescates con la administración de midazolam a 0.025 mg/kg en los grupos de estudio 2 minutos previos al inicio de la cirugía.

Si durante el transquirúrgico los pacientes presentan una frecuencia cardiaca menor de 45 latidos por minuto, se administrará Atropina a 10 mcg/kg o hipotensión con una tensión arterial media por debajo de 65 mmHg. A lo que se administrará Efedrina 5 mg máximo 20 mg IV o Norepinefrina 0.05 mcg/kg/min

La colocación del bloqueo peri o retrobulbar estuvo a cargo del oftalmólogo tratante.

En sala de recuperación todos los pacientes se revaloraron 40 minutos previos al inicio de procedimiento quirúrgico con previo monitoreo no invasivo, el cual consistió en:

Tensión arterial: mediante baumanómetro digital.

Frecuencia cardiaca y electrocardiografía: Con monitor electrocardiográfico.

Saturación de oxígeno: Con oximetría de pulso.

Registrando los datos obtenidos y considerados como el tiempo 0.

Posteriormente, se inició infusión intravenosa y administración intranasal correspondiente con el resultado aleatorizado, complementando con oxígeno suplementario a 3 litros por minuto con puntas nasales.

Transcurrido 20 minutos se midieron y registraron nuevamente las constantes vitales, agregando además el grado de sedación, mediante escala de Ramsay, considerando éste como tiempo 1.

A los 40 minutos de la administración del fármaco se ingresó al paciente a la sala correspondiente y se mantuvo el registro del monitoreo otorgado como tiempo 2.

Tiempo 3: A los 60 minutos de haber administrado el fármaco se registran las constantes vitales y grado de sedación.

Tiempo 4: Al final de procedimiento quirúrgico nuevamente se registran las constantes vitales y grado de sedación.

Posteriormente se llevará a cabo el vaciado de datos en programa estadístico de EPI INFO y se procederá a realizar el análisis estadístico tanto descriptivo como diferencial.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se anexa hoja de consentimiento informado (anexo 1)

PROGRAMA DE TRABAJO.

CRONOGRAMA DE GRANT

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
TERMINO Y ENTREGA DEL PROTOCOLO	X				
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO		X			
RECOLECCIÓN DE DATOS			X	X	
ANÁLISIS DE DATOS					X
ENTREGA DE PROTOCOLO TERMINADO					X

RECURSOS HUMANOS.

Médicos (adscritos y residentes) encargados de proporcionar la anestesia y a cargo del protocolo, médico que realizan la cirugía, asistencia de enfermería en sala y en la unidad de cuidados postanestésicos o recuperación.

RECURSOS MATERIALES.

Sala de quirófano, anestésicos intravenosos, soluciones parenterales, máquina de anestesia, monitor de la unidad de cuidados postanestésicos con oxímetro..
Dexmedetomidina que se encuentra dentro del cuadro básico de fármacos del instituto y al alcance del servicio de anestesiología.

RECURSOS FINANCIEROS.

Los recursos físicos y humanos que laboran en el Servicio de Anestesiología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", ISSSTE.

RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en este estudio fue de 64, de los cuales 32 masculinos y 32 femeninos. Fueron divididos en dos grupos de trabajo, siendo el grupo IN, 18 masculinos (56.25%) y 14 femeninos (43.75%); el grupo IV, 14 masculinos (43.75%) y 18 femeninos (56.25%). Tabla 1.

La distribución de variables antropométricas se reporta de la siguiente manera: media por edad en años: grupo IN 66, grupo IV de 68. La media por peso en kilogramos para el grupo IN es de 66 y del grupo IV 67. Media de pacientes por talla en metros; grupo IN 1.59 y del grupo IV 1.58. Tabla 1.

Los pacientes por estado físico de la ASA y grupo; grupo IN con ASA I presenta 3 pacientes (9.38%), ASA II con 17 (53.13%) y ASA III con 12 (37.5). Grupo IV con ASA I con 3 pacientes (9.38%), ASA II con 16 (50%) y ASA III con 13 pacientes (40.63%). Tabla 1.

Las variables hemodinámicas observadas en valores de media en relación a la tensión arterial media y grupo se observó de la siguiente manera para el tiempo 0: grupo IN 97 e IV 100, tiempo 1: grupo IN 91 y grupo IV 87, tiempo 2: grupo IN 98 y grupo IV 86, Tiempo 3: grupo IN 85 y grupo IV 83 y tiempo 4: grupo IN 85 y grupo IV 83. Tabla 2. Grafica 1.

La relación a frecuencia cardiaca y grupo se registró de la siguiente manera para el tiempo 0: grupo IN 68 y grupo IV 70, tiempo 1: grupo IN con 63 y grupo IV 61, tiempo 2: grupo IN con 61 y grupo IV 60, tiempo 3: grupo IN con 58 y grupo IV con 58 y tiempo 4: grupo IN con 58 y grupo IV con 61. Tabla 3. Grafica 2.

Los valores de media para Ramsay obtenidos por grupo para tiempo 0 no se midieron. Tiempo 1 para el grupo IN: 2 y grupo IV: 3. Tiempo 2 en el grupo IN: 3 y grupo IV: 3. Tiempo 3 en el grupo IN: 3 y grupo IV: 3. Tiempo 4 en el grupo IN: 2 y grupo IV: 2.

Al realizar el análisis estadístico con los valores de la media de la tensión arterial media por tiempo de administración y grupo de pacientes se encontró una $p > 0.05$ estadísticamente no significativa a través de t student

La media de la frecuencia cardiaca por tiempo de administración y grupo de pacientes se encontró una $p > 0.05$ estadísticamente no significativa a través de t student.

El uso de atropina en el grupo intranasal ocurrió en dos casos (6.25%) y en el grupo intravenoso se utilizó en un caso (3.13%).

No fue necesario el uso de midazolam, efedrina o norepinefrina en ninguno de los casos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se decidió medir el nivel de sedación en los pacientes reportando un Ramsay 2-3, el cual es adecuado para ambas vías de administración sin encontrarse diferencias significativas coincidiendo con los estudios realizados por Cheun y cols. (15)

El tiempo para alcanzar una puntuación de sedación de Ramsay 3 después de la administración intranasal en nuestro estudio fue de 30 a 45 minutos igual que en el estudio realizado por Xia Zhang y cols debido a que fue retrasado por la absorción. En el grupo de dexmedetomidina intravenosa, el tiempo de inicio fue de aproximadamente 15 a 20 minutos. (16)

Con respecto a la estabilidad hemodinámica en ambos grupos se mantuvo un comportamiento similar, sin encontrar diferencias significativas coincidiendo con Yuen et al en su estudio. (14) Sin embargo, por el comportamiento es importante enfatizar en el beneficio que representa el inicio paulatino evitando cambios drásticos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial que la vía intranasal proporciona. Siendo importante en los pacientes geriátricos que representan la mayor población en cirugía oftalmológica.

La mayoría de las cirugías oftálmicas son realizadas bajo anestesia regional, con poco impacto sistémico para este tipo de procedimientos y asociadas a baja morbimortalidad.

Sin embargo, las cirugías oftálmicas en su mayoría de catarata, son realizadas frecuentemente en pacientes de la tercera edad, lo cual implica un aumento del riesgo perioperatorio, debido a que este grupo de pacientes por lo general presentan comorbilidades, dentro de éstas la hipertensión se presenta en un porcentaje significativo de pacientes.

La vía intranasal, cuenta con características fisiológicas importantes, una de ellas es determinada por su amplia área de absorción y le otorga cualidades para su uso como vía de administración farmacológica que no modifica los principales parámetros farmacodinámicos (2). Se ha demostrado que puede ser utilizada como una alternativa para la administración de drogas e incluso ha mostrado mayor efectividad para alcanzar objetivos clínicos en comparación con otras vías de administración para la misma droga (8). El uso de la vía intranasal en algunos estudios realizados ha mostrado no presentar efecto hipertensivo inicial lo que abre la posibilidad de su uso en pacientes con otro rango de edad.

La infusión intravenosa de dexmedetomidina muestra estabilidad hemodinámica y respiratoria en procedimientos cortos y bajo anestesia local con adecuado grado de sedación. Sin embargo, algunos pacientes muestran disgusto por la inyección. Por lo que la vía intranasal es relativamente simple, no invasiva y bien tolerada. (16)

No existe modificación de los parámetros ventilatorios, objetivado con la evaluación de la SpO₂ al término estudio y que se determina por los mecanismos de acción de la droga, ya que los receptores α_2 adrenérgicos 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 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnic, los efectos sobre la respiración observados en este estudio son explicados por sus autores por el estado de sueño inducido por dexmedetomidina al actuar sobre el locus ceruleus. (9)

Cabe mencionar que el 6.25% de los pacientes a quienes se les administró dexmedetomidina intranasal y al 3.13% a los que se les administró vía intravenoso fue necesario la administración de atropina por presencia de bradicardia, esta observación nos haría pensar, que la dexmedetomidina por su acción alfa 2 agonista, fue la responsable de este efecto, sin embargo, la bradicardia se presentó al realizar el bloqueo peri o retrobulbar lo cual se explica por un efecto vagal al momento de manipular el globo ocular.

Todos los pacientes a quienes se les administró atropina, respondieron adecuadamente a dosis bajas de ésta, restableciéndose una frecuencia cardíaca normal y sin ser necesaria la administración de dosis subsecuentes.

En todos los pacientes, no se encontraron signos de irritación de la mucosa nasal, inflamación, sangrado o ulceración. Esto sugiere que la dexmedetomidina intranasal es segura y eficaz en procedimientos cortos con uso de anestesia local en adultos.

CONCLUSION.

Siguiendo la metodología propuesta por nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la estabilidad hemodinámica ni en el grado de sedación por lo que ambas vías son seguras y eficaces.

Aunque la dexmedetomidina intravenosa logró un inicio más rápido de sedación que la dexmedetomidina intranasal; este inicio paulatino en la vía intranasal evita cambios bruscos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial, obteniendo así el beneficio en la estabilidad hemodinámica constante en pacientes geriátricos sin efectos secundarios. Los cuales representan un alto porcentaje en las cirugías oftalmológicas.

La dexmedetomidina puede resultar en efectos secundarios, como bradicardia dependiente de la dosis; por lo tanto, a dosis de 1 mcg/kg vía intranasal proporciona el máximo beneficio y minimiza los efectos secundarios. La vía intranasal proporciona una adecuada sedación cuando es usado bajo anestesia local ofreciendo una vía no invasiva, siendo una alternativa bien tolerada en comparación con la administración intravenosa.

TABLAS Y GRAFICAS.

TABLA 1. Variables antropométricas por grupo

Variable	Grupo IN	Grupo IV
Edad	66.18 +/- 12	68.71 +/- 10.3
Femenino/Masculino	14/18	18/14
Talla	1.59 +/- 0.074	1.58 +/- 0.08
Peso	66.625 +/- 10	67.7 +/- 10.3
ASA		
I	3 (9.38%)	3 (9.38)
II	17 (53.13%)	16 (50%)
III	12 (37.5%)	13 (40.63%)

NOTA: las variables continuas son presentadas en media y desviación estándar. Las variables descriptivas son presentadas como números (porcentaje).

Abreviación: ASA, American Society of Anesthesiologists.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

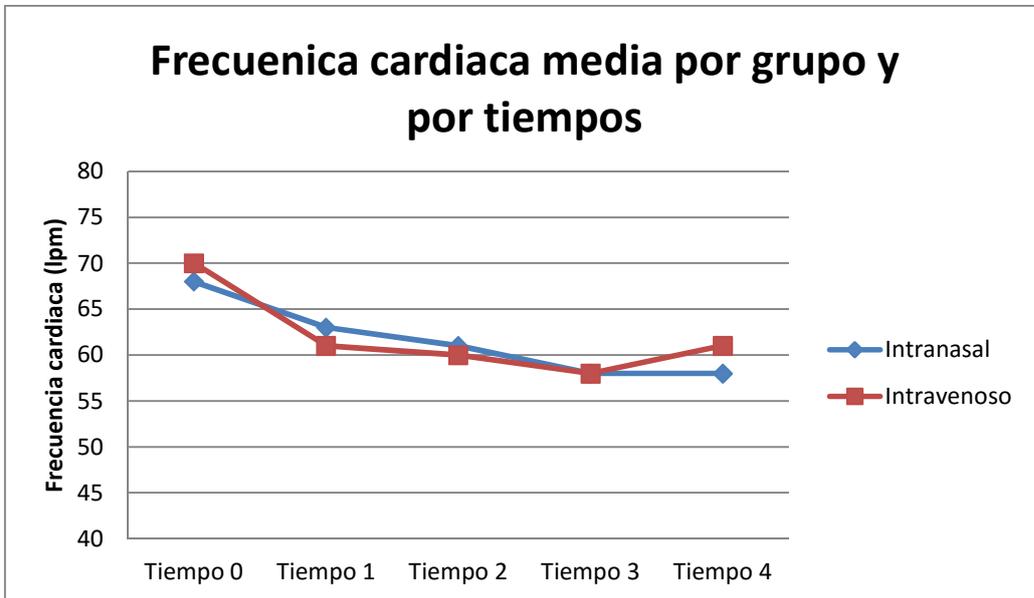
TABLA 2. Medias de la Frecuencia cardiaca por grupo y tiempos.

Grupo	Tiempo 0	Tiempo 1	Tiempo 2	Tiempo 3	Tiempo 4
Intranasal	68.18 +/- 7.01	63.84 +/- 13.3	61.18 +/- 9.4	58.37 +/- 8.4	58.6 +/- 7.3
Intravenoso	70.18 +/- 7.44	61.65 +/- 6.9	60.59 +/- 7.4	58.43 +/- 7.02	61.43 +/- 9.3

NOTA: las variables continuas son presentadas en media y desviación estándar.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 1. Medias de la frecuencia cardiaca por grupos y tiempos.



GRAFICA. Valores de frecuencia cardiaca media por tiempo de administración y grupo de pacientes encontrando una $p > 0.05$ estadísticamente no significativa a través de t student.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

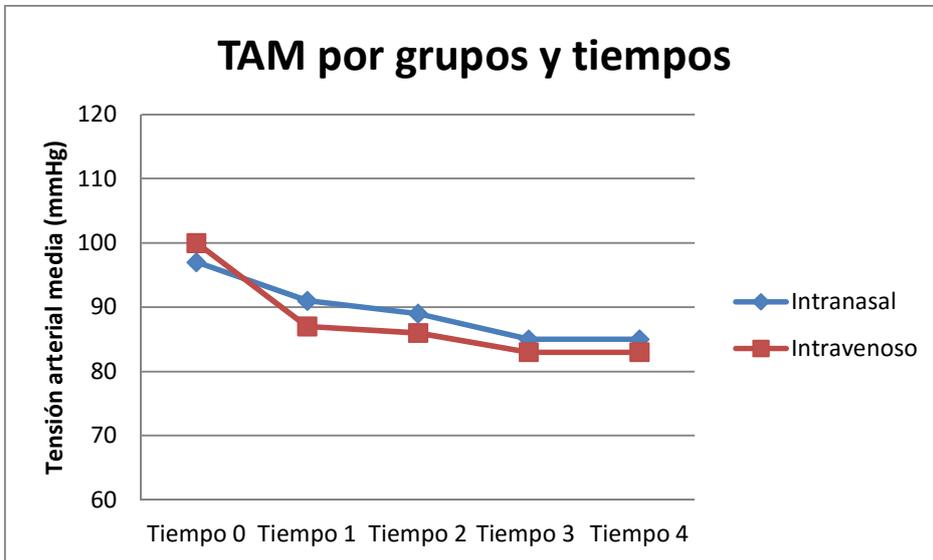
TABLA 3. Medias de la tensión arterial media por tiempos y grupos.

Grupo	Tiempo 0	Tiempo 1	Tiempo 2	Tiempo 3	Tiempo 4
Intranasal	97	91	89	85	85
Intravenoso	100	87	86	83	83

TABLA 3. Valor de la media de la tensión arterial media por tiempo de administración y grupo de pacientes.

Fuente: Hoja de recolección de datos

GRAFICA 2. Medias de la tensión arterial media por tiempos y grupos.



GRAFICA 2. Valor de la media de la tensión arterial media por tiempo de administración y grupo de pacientes encontrando una $p > 0.05$ estadísticamente no significativa a través de t student

Fuente: Hoja de recolección de datos.

TABLA 3 . Uso de Atropina por grupo.

Atropina	Intravenoso	Intranasal
Si	2 (6.25%)	1 (3.13%)
No	30 (93.75%)	31 (96.87%)

TABLA 3. Número de sujetos a los que se administró Atropina por grupo.

Fuente: Hoja de recolección de datos

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

¿Es seguro y eficaz la dexmedetomidina intranasal en cirugía oftálmica bajo anestesia locorregional?

Investigador principal: Dra. Mirna Magali Delgado Carlo, Médico adscrito al servicio de anestesiología y titular de la cátedra de anestesiología. Dra. Karen García García. Residente de tercer año del servicio de anestesiología.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

Descripción del estudio:

Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, doble ciego) en paciente programado para cirugía electiva realizándose registro de cambios de signos vitales basales obtenidos por medio del uso de Dexmedetomidina por vía intranasal o intravenosa logrando una sedación óptima con mínimos efectos secundarios.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Folio:

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____

DOSIS: _____ FECHA: _____

DIAGNOSTICO: _____

TÉCNICA ANESTÉSICA UTILIZADA: _____

RAQ-ASA: _____

	TIEMPO 0	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
TAM					
FREC CARD					
SPO2					
GRADO DE SEDACIÓN					

Fármacos administrados en el transanestésico

	SI	NO	MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN
ATROPINA			
EFEDRINA			
NOREPINEFRINA			
BENZODIACEPINA			
OTROS			

INCIDENTES: _____

Descripción de los tiempos:

0. En la UCPA, 40 minutos previos a la cirugía.
1. En la UCPA, previo al pase del paciente a quirófano y transcurrido 20 minutos de la administración del fármaco.
2. A los 40 minutos de la administración del fármaco e ingreso del paciente a la sala correspondiente.
3. A los 60 minutos de la administración del fármaco.
4. Al finalizar el procedimiento quirúrgico.

Escala de Ramsay

- Nivel 1: Paciente Agitado, ansioso o inquieto.
Nivel 2: Paciente cooperador, orientado y tranquilo.
Nivel 3: Dormido con respuesta a órdenes.
Nivel 4: Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.
Nivel 5: Dormido con respuesta solo al dolor.
Nivel 6: No tiene respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timo Iirola, Sanna Vilo, Tuula Manner. Riku Aantaa, Maria Lahtinen, Mika Scheinin. Klaus T. Olkkola. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:825–831
- 2.- Dr. Orlando Carrillo-Torres, Dra. María Guadalupe Pliego-Sánchez, Dra. María Mónica Gallegos-Allier, Dra. Lourdes Carmen Santacruz-Martínez. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. *Rev Mex Anest.* Volumen 37, No. 1, enero-marzo 2014.
3. Joana Alonso, Flavio Reis. Dexmedetomidina: rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62:1: 118-133.
4. Tanuja, Purohit S, Kulshreshtha A. To evaluate the effects of dexmedetomidine on intraocular pressure and haemodynamic changes in response to laryngoscopy and tracheal intubation. *J Neuroanaesthesiol Crit Care* 2014;1:178-82
5. Gupta K, Jain M, Gupta PK, Rastogi B, Saxena SK, Manngo A. Dexmedetomidine premedication for fiberoptic intubation in patients of temporomandibular joint ankylosis: A randomized clinical trial. *Saudi J Anaesth* 2012;6:219-23
6. Menda F, Koner O, Sayin M, Ture H, Imer P, Aykac B. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG. *Ann Card Anaesth* 2010;13:16-21
7. Guanying Piao, Jiarui Wu. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci* 1, February / 2014.
8. Gulbin Sezen, Yavuz Demiraran, Ilknur Suidiye Seker, Ibrahim Karagoz, Abdulkadir Iskender, Handan Ankarali, Ozlem Ersoy and Onur Ozlu. Does premedication with dexmedetomidine provide perioperative hemodynamic stability in hypertensive patients? *BMC Anesthesiology* 2014, 14:113.

9. Jae-Hwa Yoo, Soon Im Kim, Ana Cho, Sung Jin Lee, Hae Jung Sun, Ho Bum Cho, and Dong Ryun Lee: The effect of dexmedetomidine sedation on patient and surgeon satisfaction during retinal surgery under sub-tenon's anesthesia: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2015 Oct; 68(5): 442–448.
10. Dhasmana SC. Nasotracheal Fiberoptic Intubation: Patient Comfort, Intubating Conditions and Hemodynamic Stability During Conscious Sedation with Different Doses of Dexmedetomidine. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery.* 2014;13(1):53-58.
11. Eren G, Cukurova Z, Demir G, Hergunsel O, Kozanhan B, Emir NS. Comparison of dexmedetomidine and three different doses of midazolam in preoperative sedation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:367-72.
12. Hee Yeon Park, Jong Yeop Kim, Sang Hyun Cho, Dongchul Lee, Hyun Jeong Kwak. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput.* July 2015.
13. Wang, S.-S., Zhang, M.-Z., Sun, Y., Wu, C., Xu, W.-Y., Bai, J., Cai, M.-H., Lin, L. (2014), The sedative effects and the attenuation of cardiovascular and arousal responses during anesthesia induction and intubation in pediatric patients: a randomized comparison between two different doses of preoperative intranasal dexmedetomidine. *Pediatric Anesthesia*, 24: 275–281.
14. Vivian M. Yuen, et al. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal Dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007; 105:374-80
15. Cheung, et al. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *British Journal of anaesthesia* 107 (3): 430-7 (2011).
16. Xia Zhang, Xiaofeng Bai, Qian Zhang, Xukai Wang, Li Lu. The Safety and Efficacy of Intranasal Dexmedetomidine During Electrochemotherapy for Facial

Vascular Malformation: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1835-1842, 2013

17. Satish Chandra Dhasmana. Nasotracheal Fiberoptic Intubation: Patient Comfort, Intubating Conditions and Hemodynamic Stability During Conscious Sedation with Different Doses of Dexmedetomidine. *J. Maxillofac. Oral Surg.* (Jan–Mar 2014) 13(1):53–58.

18. Pal CK, Ray M, Sen A, Hajra B, Mukherjee D, Ghanta AK. Changes in intraocular pressure following administration of suxamethonium and endotracheal intubation: Influence of dexmedetomidine premedication. *Indian J Anaesth* 2011;55:573-7

19. Erdurmus M, Aydin B, Usta B, Yagci R, Gozdemir M, Totan Y. Patient comfort and surgeon satisfaction during cataract surgery using topical anesthesia with or without dexmedetomidine sedation. *Eur J Ophthalmol.* 2008 May-Jun;18(3):361-7.

20. Ghali A, Mahfouz AK, Ihanamäki T, El Btarny AM. Dexmedetomidine versus propofol for sedation in patients undergoing vitreoretinal surgery under sub-Tenon's anesthesia. *Saudi J Anaesth.* 2011 Jan;5(1):36-41.

21. Alhashemi, JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *British Journal of Anaesthesia* 96 (6): 722–6 (2006)

22. Nieblas-Torres, Mariela, et al. Eficacia y seguridad de dexmedetomidina y midazolam para manejo de sedación en cirugía de catarata. *Rev med UAS*; vol 4: no 1. Enero-Marzo 2014.