



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DEXMEDETOMIDINA SUBCUTÁNEA
TRANSANESTESICA COMO AHORRADOR DE
FENTANILO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

Dr. Cesar Augusto Angel Chaparro

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA:

Dr. José Antonio Castelazo Arredondo

ASESORES:

Dr. Israel Iván Hernández Ortiz

Dra. Norma Angélica Hernández Zenteno

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JUNIO 2022

**NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL
HJM 131/21-R**





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

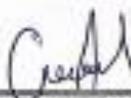
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

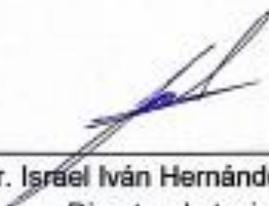
AUTORIZACION DE TESIS

**DEXMEDETOMIDINA SUBCUTÁNEA TRANANESTESICA COMO
AHORRADOR DE FENTANILO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: HJM131/21-R



TESISTA
Dr. César Augusto Angel Chaparro



Dr. Israel Iván Hernández Ortiz
Director de tesis



Dra. Norma Angélica Hernández Zenteno
Asesora Metodologica de Tesis



Dra. Erika Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Erik Efraín Sosa Duran
Jefe de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento a mis asesores de tesis; el doctor Israel Iván Hernández Ortiz y la doctora Norma Angélica Hernández Zenteno, por la dedicación y apoyo que han brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas, por la dirección y el rigor ético y científico que han facilitado al mismo. Gracias por su tiempo y la confianza ofrecida desde que llegué al hospital.

Agradezco también en forma muy especial al doctor José Antonio Castelazo Arredondo, Jefe del servicio de Anestesiología por su paciencia y colaboración desde el día que me presente en su oficina.

A mis profesores, quienes han guiado mi camino en esta hermosa profesión y a quienes les debo la gran mayoría de mis conocimientos, de mis habilidades, de mis logros y de mi amor por esta noble causa llamada medicina. Son muchos y no me alcanzarían las hojas de este texto para enumerarlos, pero de todos ellos guardo un grato recuerdo y tienen un espacio en mi corazón y mi mente

Por último, pero no menos importante, gracias a Dios y a ti santísima virgen María porque siempre he sentido tu compañía, tu manto me ha arropado y estoy convencido de que me escuchas y me brindas mucho más de lo que merezco.

GRACIAS

DEDICATORIA

A mis padres Amanda y Marco Tulio; es indescriptible la felicidad de tenerlos siempre ahí apoyando, guiando y dando el ejemplo y el consejo sabio para transitar este difícil camino de la vida.

A Sara y Sofía, luces de mi vida, justificación de todas mis luchas y esfuerzo. Ustedes son el pretexto perfecto para batallar todos los días.

A mis hermanos Diana y Oscar; ustedes han sido y serán partícipes de todos mis logros.

Y a ti, Andry Julieth, motor de mi vida, mi compañera, mi esposa, mi cómplice, mi todo.

.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA.....	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
MARCO TEORICO	10
JUSTIFICACION	24
HIPOTESIS	25
OBJETIVO GENERAL	25
OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
RECURSOS	27
ASPECTOS ÉTICOS	28
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	40
PERSPECTIVAS	41
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXOS	48

DEXMETOMIDINA SUBCUTÁNEA TRANSANESTESICA COMO AHORRADOR DE FENTANILO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

RESUMEN

Introducción: El uso de opioides como el fentanilo en pacientes oncológicos está relacionado con a la presencia de efectos adversos que demoran la recuperación hospitalaria tales como lo son la disminución de la motilidad intestinal, íleo, náuseas y vómitos postoperatorios, hiperalgesia, sedación y delirio. El uso de adyuvantes como la dexmedetomidina permite disminuir los requerimientos de estos medicamentos, pero, aunque no existen dudas sobre su eficacia, su uso se ha restringido debido a la necesidad de equipos accesorios para su administración y dudas sobre su perfil de seguridad. De ahí la necesidad de evaluar una vía de administración sencilla y económica como lo es la subcutánea. **Objetivo:** Registrar el porcentaje de ahorro de fentanilo con el uso de dexmedetomidina subcutánea transanestesica en el paciente oncológico programado para cirugía electiva bajo anestesia general balanceada del Hospital Juárez de México. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyo la revisión de expedientes de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos oncológicos bajo anestesia general balanceada y que hubieran recibido dexmedetomidina subcutánea durante el transanestesico, entre los meses de febrero a mayo de 2022. **Resultados:** Se revisó un total de 40 expedientes, encontrándose que el 98% de estos estaban clasificados en la categoría III de ASA, sin cambios significativos en los valores de tensión arterial y frecuencia cardiaca, (Tensión Arterial Sistólica (mmHg) 108.87 ± 16 Tensión Arterial Diastólica (mmHg) 64.87 ± 9.09 Tensión Arterial Media (mmHg) 79.02 ± 10.6 Frecuencia Cardiaca (lpm) 68.87 ± 11.2). Proyectando una dosis ponderal de 5 ng/kg/min para obtener adecuado plano anestésico observamos un ahorro del 39,7% en el consumo total de fentanilo durante el transanestesico (P=0.001)

Conclusión: dexmedetomidina por vía subcutánea durante el transanestesico de pacientes oncológicos, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general permitió reducir significativamente el uso de fentanilo con un excelente perfil de seguridad **Palabras Clave:** Dexmedetomidina, fentanilo, opioides, anestesia general balanceada, subcutánea.

ABSTRACT

Introduction: The use of opioids such as fentanyl in oncologic patients is related to the presence of adverse effects that delay hospital recovery such as decreased intestinal motility, ileus, postoperative nausea and vomiting, hyperalgesia, sedation and delirium. The use of adjuvants such as dexmedetomidine allows reducing the requirements of these drugs, but, although there are no doubts about their efficacy, their use has been restricted due to the need of accessory equipment for their administration and doubts about their safety profile. Hence the need to evaluate a simple and economical route of administration such as the subcutaneous route.

Objective: To record the percentage of fentanyl savings with the use of subcutaneous transanesthetic dexmedetomidine in oncologic patients scheduled for elective surgery under balanced general anesthesia at Hospital Juarez de Mexico.

Material and methods: An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out, which included the review of records of patients who underwent oncologic surgical procedures under balanced general anesthesia and who had received subcutaneous dexmedetomidine during transanesthesia, between February and May 2022. **Results:** A total of 40 files were reviewed, finding that 98% of these were classified in ASA category III, without significant changes in blood pressure and heart rate values (Systolic Blood Pressure (mmHg) 108.87 ± 16 Diastolic Blood Pressure (mmHg) 64.87 ± 9.09 Mean Blood Pressure (mmHg) 79.02 ± 10.6 Heart Rate (bpm) 68.87 ± 11.2). Projecting a weighted dose of 5 ng/kg/min to obtain adequate anesthetic plane we observed a 39.7% saving in total fentanyl consumption during transanesthesia ($P=0.001$). **Conclusion:** dexmedetomidine subcutaneously during transanesthesia in oncologic patients undergoing elective surgery under general anesthesia significantly reduces the use of fentanyl with an excellent safety profile

Key words: dexmedetomidine, fentanyl, opioids, balanced general anesthesia, subcutaneous.

MARCO TEORICO

El cáncer es una de las causas principales de muerte en todo el mundo: casi 10 millones de fallecimientos en 2020. Se calcula que en los Estados Unidos se diagnosticarán 1,806,590 casos nuevos de cáncer y que 606,520 personas morirán por la enfermedad. (1). En México, se diagnostican 191,000 casos de cáncer al año, de los cuales 84,000 fallecen. Estas cifras lo ubican como la tercera causa de mortalidad en el país y la segunda en Latinoamérica (1).

HISTORIA DEL USO DE OPIOIDES EN ANESTESIA

Uno de los primeros usos documentados de opioides en la práctica clínica fue en 1853 con la administración subcutánea de morfina por Dr. Alexander Wood. Sin embargo, el uso de opioides intravenosos (IV) como parte de la práctica anestésica no se realizaría por completo durante muchos decenios después. El Dr. John Lundy, uno de los pioneros de los opioides intravenosos, presentó por primera vez la idea de la "anestesia equilibrada" en sus publicaciones en 1926 y 1931. El fentanilo se sintetizó en 1960 y se describió por primera vez su uso en la anestesia en 1962. Con su eficacia y la estabilidad hemodinámica que proporcionó, el fentanilo se consolidó rápidamente como el principal opioide usado en técnicas anestésicas (2).

OPIOIDES Y CIRUGIA ONCOLOGICA

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) ha pedido que se reduzca la exposición de los pacientes a los opioides en el entorno quirúrgico, esto debido a las múltiples complicaciones asociados a estos y al aumento de la morbilidad post-operatoria. (3).

Los opioides se caracterizan por tener un perfil de efectos secundarios que retrasan la recuperación hospitalaria, tanto el alta hospitalaria como el retorno a la normalidad funcional, y que incluyen los trastornos gastrointestinales, la hiperalgesia, e incluso la sedación y el delirio (5), factores que son muy importantes en los pacientes oncológicos, que generalmente también están afectados en estos aspectos por factores asociados como la quimioterapia, radioterapia o inclusive su estado emocional.

La cirugía, los procesos de anestesia y los agentes anestésicos individuales tienen un efecto complejo en inmunidad y cada componente puede eventualmente llegar a influir en el desenlace del cáncer a su manera. La biología básica de las células cancerosas sugiere que los analgésicos opioides inhiben el sistema inmunológico tanto celular como humoral. Es concebible que, por lo tanto, evitar los opioides pueda mejorar los resultados del cáncer (4).

El sistema inmunológico tiene un papel central en el control del cáncer y, por tanto, los factores que influyen en la inmunidad protectora antitumoral podrían tener un impacto significativo en el curso de la enfermedad maligna. Los opioides son esenciales para el tratamiento del dolor por cáncer y los estudios preclínicos indican que los opioides tienen el potencial de influir en estos mecanismos de vigilancia inmunológica tumoral (6). Se ha informado que los pacientes con una variedad de cánceres (incluidos los de mama, pulmón, ovario y próstata) que reciben morfina oral o intratecal presentan una menor actividad de las células NK y una mayor actividad de las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) que los controles sanos o no tratados (7). De esta forma la posibilidad de que la morfina pueda influir directamente en la proliferación, la apoptosis y el potencial metastásico de las células cancerosas y aumentar el crecimiento tumoral en modelos animales plantea preocupaciones adicionales de que los opioides podrían promover la progresión de la enfermedad (8).

La morbi-mortalidad en los pacientes que se ven afectados por patología oncológica, se presenta en mayor medida secundario a metástasis, que cuando se compara con el tumor primario. Un rol central del sistema inmune es proteger contra la proliferación de células cancerígenas, lo que implica que cualquier factor que influya en la actividad antitumoral del sistema inmune, tenga un profundo impacto en el curso de la enfermedad (9). El fentanilo y su derivado sufentanilo, son dos opiáceos muy potentes utilizados comúnmente en anestesia. Aunque ambos se clasifican como agonistas μ puros, hay diferencias significativas en sus potencias, afinidades del receptor, lipofilicidad y farmacocinética. Ambos inhiben los componentes de la función inmune celular y humoral, como la producción de anticuerpos, la actividad de las células Natural Killer (NK), la expresión de citoquinas, las respuestas proliferativas de los linfocitos sanguíneos. En un estudio realizado en China en 2014, Gong L. et al, observaron que la activación de células mononucleares de sangre periférica humana en presencia de fentanilo o sufentanilo, aumenta el número de Tregs (linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario) cuando se cultivó in vitro. Cabe señalar que los Tregs son un importante contribuyente a la supresión de la inmunidad antitumoral (10). Queda reportada así la evidencia de que Fentanilo suprime la

cantidad y función de las células NK, las cuales juegan un rol en inmunidad innata y adaptativa, por lo que, tras su empleo, incrementa el riesgo de metástasis tumoral también en modelos ratones (11). Por otra parte, se ha encontrado que Remifentanilo a dosis bajas, no afecta la función celular NK en humanos sanos (12).

Los opioides además son capaces de estimular angiogénesis en parte mediante la activación de ciclooxigenasa 2 (COX-2). Esto aumenta la producción de prostaglandina E2, que promueve la angiogénesis y afecta directamente el crecimiento del tumor, además de activación de vías de señalización periférica, siendo que la activación del receptor opioide desencadena múltiples eventos de señalización en sentido descendente, que incluyen: disminución de Monofosfato de Adenosin Cíclico (cAMP), aumentando el Óxido Nítrico y niveles de Monofosfato de Guanosina Cíclico, estimula también de fosfolipasa C, y Proteína Quinasa activada por Mitógeno (MAPK) y proteína quinasa C (10).

En conclusión, con un número cada vez mayor de pacientes que se presentan para la cirugía oncológica y el aumento de las señales que sugieren posibles efectos a largo plazo de la técnica anestésica sobre el crecimiento del cáncer, existe una necesidad creciente de financiar estudios controlados multicéntricos prospectivos que puedan abordar estas preguntas con más certeza. Mientras tanto, los anestesiólogos y sus pacientes deben buscar una anestesia y analgesia óptimas basadas en el análisis de riesgo-beneficio individual y la mejor evidencia disponible sobre resultados distintos a la recurrencia del cáncer. Tales decisiones deben tomarse sobre la base de la evidencia establecida en torno a la analgesia óptima, la evitación de efectos secundarios no deseados o la compatibilidad con las comorbilidades de un paciente (9).

FARMACOS AHORRADORES DE OPIOIDES Y ANESTESIA CON AHORRO DE OPIOIDES

John Lundy introdujo el término 'anestesia equilibrada' en 1926, pero fue Kehlet en 1989 quien revolucionó el concepto de anestesia equilibrada al fusionar opioides y no opioides en la práctica clínica. Antes de la concepción de los opioides en la práctica anestésica, en la década de 1960, se utilizaban altas dosis de tiopental sódico y anestésicos inhalados para lograr la hipnosis, la amnesia y la inmovilidad. La supresión de la respuesta autónoma se volvió viable después de la introducción de opioides. La inclusión de no opioides junto con opioides sinergizó el concepto de

anestesia equilibrada al mejorar el control del dolor posoperatorio y negar los efectos adversos de los opioides (3) (13).

Además de mejorar potencialmente los resultados del paciente, el uso de medicamentos adyuvantes no opioides y anestesia regional, incluidos los bloqueos nerviosos periféricos y neuraxiales, puede ser una parte integral de una estrategia perioperatoria para disminuir el consumo y quizás, disminuir el riesgo de abuso y adicción posteriores a los opioides, como también de sus efectos adversos. Los anestesiólogos han estado a la vanguardia de la investigación que aborda los desafíos anteriores, desarrollando, explorando y refinando terapias primarias, medicamentos adyuvantes, anestesia regional y técnicas de analgesia, aditivos anestésicos locales y otras terapias alternativas, y obviamente, varias combinaciones de las anteriores, lo que se ha denominado como anestesia con ahorro de opioides y en algunos casos se ha llevado a técnicas más extremas denominadas como anestesia libre de opioides. (14)

Muchos analgésicos no opioides, que los anestesiólogos pueden administrar en el perioperatorio, reducen los requisitos postoperatorios de opioides, incluida la infiltración local y/o infusiones intravenosas de anestésicos locales, el paracetamol, los analgésicos no esteroideos, los antagonistas del N-metil-D-aspartato (ketamina), el sulfato de magnesio ($\text{SO}_4\text{Mg}^{2+}$), los agonistas α -2 (clonidina y dexmedetomidina), los anticonvulsivantes (gabapentina y pregabalina), glucocorticoides y β -bloqueantes. Las estrategias de analgesia multimodal se basan en tratar el dolor en una variedad de receptores más allá de μ -1 y μ -2, que comúnmente son abordados por los opioides. Con esta nueva concepción, los anestesiólogos deben considerar el quirófano como un entorno único en el que podemos controlar el dolor de manera segura mediante la utilización de agentes altamente especializados administrados únicamente en este contexto (15)

La lógica combinación de opioides y adyuvantes no opioides se basa en la capacidad de modular sinérgicamente las vías del dolor en los targets centrales y periféricos, mejorando así la analgesia y potenciando la disminución del requerimiento de opioides, así como los efectos secundarios relacionados con los mismos (16). El nivel de evidencia que apoya la implementación de los diferentes adyuvantes no opioides es notoriamente variable. El uso de ciertos adyuvantes para la analgesia perioperatoria está respaldado por los datos publicados, pero otros requieren una investigación continua o confirmatoria a largo plazo (17). Tabla 1.

<i>Fármaco coadyuvante</i>	<i>Supuesto mecanismo de acción</i>	<i>Duración / magnitud del efecto de reducción de opioides</i>
Dexmedetomidina, clonidina	Estimulación de los adrenoreceptores α -2 localizados en los cuernos dorsal de la médula espinal y el locus cerúleo	Hasta 24 h, con un efecto mayor con dexmedetomidina
Ketamina, amantadina, dextrometorfano	Disminución de la transmisión del dolor nociceptivo e inflamatorio debido al bloqueo del receptor NMDA	Hasta 40 % de preservación de opioides con ketamina, datos poco claros sobre el beneficio con amantadina, hasta 24 horas con dextrometorfano
Gabapentinoides: gabapentina, pregabalina	Disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores (p. ej., glutamato, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina) debido a la interacción con las subunidades α -2- δ de los canales de calcio dependientes de voltaje	La reducción del uso de opioides postoperatoriamente después de que la gabapentina probablemente haya sido sobreestimado previamente, pero aún tiene algún efecto. Hasta 24 h con pregabalina para algunos procedimientos quirúrgicos
Duloxetina	Efecto modulador en las vías de dolor inhibitorio descendente en el cerebro y la médula espinal de las vías serotoninérgicas	Hasta 48 h
Antidepresivos tricíclicos: desimipramina, amitriptilina	Supresión de la sensibilización central del dolor mediante la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, así como el antagonismo de los canales de sodio periféricos y los receptores espinales de NMDA	Sin beneficio claro del uso
Lidocaína	Disminución de la liberación de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL6, IL8), regulación a la baja modulada por NF-kB a nivel de ARNm e inhibición de los receptores de NMDA	Efecto positivo intraoperatorio y postoperatorio inmediato (URPA), con posible efecto mayor en procedimientos abdominales laparoscópicos
Esmolol	Bloqueo de los efectos excitadores de la señalización del dolor en el sistema nervioso central y periférico y modulación de la actividad adrenérgica central (pronociceptiva)	Efecto significativo, pero clínicamente pequeño, en consumo postoperatorio de opioides en el metanálisis de ensayos pequeños, por lo que se necesitan más estudios
Sulfato de magnesio	Antagonismo de los receptores NMDA de la médula espinal y bloqueante de los canales del Ca^{++}	El consumo de opioides disminuyó en gran medida en el grupo de magnesio sistémico en comparación con el control. Ninguno de los estudios informó toxicidad clínica relacionada con niveles séricos tóxicos de magnesio
Cafeína	Mejora de la absorción del fármaco analgésico (debido al aumento del flujo sanguíneo gástrico), reducción del aclaramiento del fármaco (debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático), bloqueo de la señalización de adenosina pronociceptiva periférica y activación de la vía central de la noradenosina	La adición de cafeína a los analgésicos de uso común vía oral en combinación aumentó significativamente el número de pacientes que experimentaron un buen alivio del dolor (50 % durante 4-6 h)

TABLA I EFICACIA DE LOS DIVERSOS COADYUVANTES NO AINE EN EL CONSUMO DE OPIOIDES POSTOPERATORIOS, Tomado de (Farmacologic adjuvants with saving effect of opioids in the perioperative period) (16)

En resumen, aunque la evidencia disponible respalda el uso de dexmedetomidina, clonidina, ketamina, pregabalina, lidocaína y esmolol como adyuvantes no opioides para el tratamiento del dolor postoperatorio, se necesitan ensayos adicionales para dilucidar las combinaciones óptimas de estos adyuvantes y sus vías de administración. Además, diferentes procedimientos quirúrgicos pueden provocar diferentes patrones de trauma somático y visceral. Por lo tanto, el mejor adyuvante para cada tipo de cirugía también requiere una investigación adicional (16).

VENTAJAS DE LA ANESTESIA CON AHORRO DE OPIOIDES

La anestesia con ahorro de opioides ofrece ventajas para las siguientes poblaciones especiales: obesidad, apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndromes de dolor regional complejo, adicción a opioides aguda / crónica y cirugía del cáncer (4)

Reduce efectos secundarios agudos de los opioides que incluyen náuseas, prurito, depresión respiratoria y estreñimiento. Estos efectos adversos pueden conducir no solo a ingresos hospitalarios prolongados, sino también a ingresos hospitalarios no planificados, dependencia, adicción, hiperalgesia y el desarrollo de dolor crónico también (18). Los pacientes con eventos adversos relacionados con los opioides pueden tener casi el doble de los costos del tratamiento, el doble de la duración de la estancia y reingresos al hospital significativamente más altos en comparación con los pacientes que no tuvieron un evento adverso relacionado con los opioides y hasta un 12% de las cirugías puede tener un efecto adverso relacionado con el uso de opioide intraoperatorio (19). Y a mayor escala, la epidemia de opioides se ha convertido en un importante problema de salud pública cuando el dolor agudo tratado de forma inadecuada se convierte en dolor crónico, lo que aumenta los costos sanitarios y reduce la satisfacción del paciente.

Puntos Clave

- La epidemia de opioides ha provocado una morbilidad y mortalidad significativas en los Estados Unidos, lo que ha provocado un cambio de paradigma hacia un enfoque de ahorro de opioide en el tratamiento de la analgesia intraoperatoria y el dolor posoperatorio.
- La anestesia libre de opioide, una forma 'radical' de una técnica de ahorro de opioides, ha sido posible gracias a la anestesia multimodal, que enfatiza la anestesia neuroaxial, los bloqueos de nervios periféricos y los complementos no opioides.

- Los protocolos ERAS (Enhanced Recovery After Surgery o en español, Recuperación Acelerada Después de Cirugía), a menudo bajo los auspicios de un servicio de dolor perioperatorio, han ayudado a guiar y promover la reducción de opioides, sin afectar negativamente el manejo del dolor perioperatorio o la recuperación.
- Algunas de las limitaciones de la anestesia ahorradora de opioides incluyen el manejo de las expectativas del paciente, el potencial de efectos adversos de los medicamentos y las interacciones de los medicamentos con medicamentos no opioides, el tratamiento inadecuado del dolor por cáncer y la necesidad de proveedores de anestesia capacitados en anestesia regional.
- El desarrollo de nuevos monitores que puedan cuantificar con precisión la nocicepción intraoperatoria y posoperatoria sería una herramienta vital para mejorar la titulación de los analgésicos, ya que los pocos monitores disponibles actualmente tienen limitaciones y son solo medidas sustitutivas de la nocicepción (20).

Las posibles contraindicaciones relativas de la anestesia ahorradora de opioides son el bloqueo nodal y los trastornos del sistema autónomo, incluyendo la hipotensión ortostática, como ocurre en la atrofia sistémica múltiple. No deberá administrarse por el momento anestesia libre o ahorradora de opioides a los pacientes con estenosis coronaria crítica conocida o isquemia coronaria aguda. También deberá evitarse en pacientes con shock hipovolémico inestable o politraumatismos, ya que la vasodilatación periférica puede limitar la perfusión de los órganos centrales esenciales, a diferencia de los opioides, que inducen la vasoconstricción periférica, a la vez que mantienen la perfusión cardiocerebral (21) (22).

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α -2 potente y altamente selectivo, con propiedades sedantes, analgésicas, ansiolíticas, simpaticolíticas y ahorradoras de opioides. La dexmedetomidina induce una respuesta sedante única, que muestra una transición fácil del sueño a la vigilia, lo que permite al paciente cooperar y comunicarse cuando se le estimula (23).

Historia

El primer α -2 adrenoceptor agonista fue sintetizado al comienzo de la década de 1960 para ser usado como descongestionante nasal. La antigua aplicación de la nueva sustancia, actualmente conocida como clonidina, tuvo sus efectos colaterales inesperados, con la sedación por 24 horas y los síntomas de depresión cardiovascular graves. Posteriormente la clonidina tuvo la aceptación para el tratamiento de la hipertensión, la abstinencia alcohólica y la anestesia intratecal

(23). Los veterinarios usaron la xilazina y la detomidina durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales 5, y gran parte del conocimiento que se tiene hoy por hoy, se obtuvo a partir de esa aplicación (24).

La dexmedetomidina (Precedex), fue aprobada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA), a finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (< 24 horas) para sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y posteriormente en algunos otros países. Sus propiedades únicas la convierten en un modelo adecuado para la sedación y la analgesia durante todo el período perioperatorio. Sus aplicaciones como premedicación, anestésico auxiliar para la anestesia general y regional y sedativo postoperatorio y analgésico, son parecidas a las benzodiazepinas, pero vemos que el α -2 adrenoceptor agonista posee efectos colaterales más beneficiosos (25).

Farmacología

La dexmedetomidina es químicamente descrita como un monoclóridato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1H-imidazol. Posee un peso molecular de 236,7. Ph en el rango de 4.5-7. Es soluble en el agua, posee pKa de 7,1. Su coeficiente de partición en octanol: agua en el pH 7,4 es de 2,89 (Figura 2) (26).

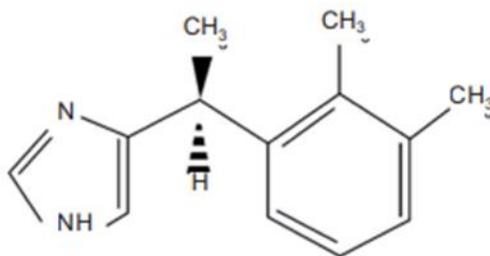


Figura 2

La dexmedetomidina es farmacológicamente activa como enantiómero dextro de medetomidina, el derivado metilado de detomidina. Es considerado principalmente un agonista del imidazolina, y tiene un efecto agonista en los receptores de imidazolina. La dexmedetomidina está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α -2: α -1 de 1620:1, comparado con 200:1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2a, que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la

analgesia. Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de antagonista α -2 selectivo, como atipamezole (26).

Agonistas de los adrenoceptores α -2

Los receptores adrenérgicos α -2 (o adrenoceptores), son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas-G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares: mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos. El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres α -2 isoreceptores – α -2a, α -2b y α -2c, que se ligan a agonistas y antagonistas α -2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70% a 75%. Los agonistas o antagonistas subreceptores específicos que realzan los efectos ventajosos al mismo tiempo en que limitan los efectos perjudiciales, pueden estar próximos (27)

Los subtipos de receptor α -2 específicos median los diversos efectos farmacodinámicos de la dexmedetomidina. Por ejemplo, el agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpatólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal. La inhibición de la liberación de norepinefrina parece estar también afectada por los tres subtipos de receptor α -2 (24)

Las respuestas fisiológicas reguladas por receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos con los receptores α -2 incluyen menos salivación, secreción y motilidad gástrica; liberación inhibida de renina; un mayor índice de filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua en los riñones, presión intraocular menor; y una menor secreción de insulina del páncreas (28).

Mecanismos de acción

El efecto hipnótico de la dexmedetomidina es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el locus cerúleus del tronco cerebral, que es la región principal de modulación de la vigilia. Cuando el receptor α -2 es activado, inhibe el adenilato ciclasa. Esa última encima cataliza la formación de AMP cíclico (cAMP), una molécula de segundo mensajero crucial que actúa en muchos

procesos celulares catabólicos. Por la reducción de la cantidad de cAMP en la célula, la dexmedetomidina favorece las estructuras anabólicas en detrimento de las catabólicas. El cambio en la conductancia de los iones de la membrana conlleva a la hiperpolarización de la membrana, que anula la descarga neuronal en el locus cerúleus, como también la actividad en la estructura noradrenérgica ascendente (29).

Cuando una dosis hipnótica de dexmedetomidina fue administrada a animales de laboratorio, la liberación de norepinefrina del locus cerúleus quedó inhibida. La ausencia de control de inhibición sobre el núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO), trajo como resultado la liberación de ácido gamaaminobutírico (GABA), y galanina, que inhibió más todavía el locus cerúleus y el núcleo tuberomamilar (NTM). Esa respuesta inhibitoria también causa una disminución en la liberación de histamina, que conlleva a una respuesta hipnótica (30)

Farmacocinética

Distribución: Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bi-compartimental. Los parámetros farmacocinéticos estimados son: $t_{1/2}$ aproximadamente 1,5 horas, V_{ss} aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h, y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días. Después de la administración intravenosa en voluntarios adultos sanos, la dexmedetomidina tiene un inicio de acción posterior de aproximadamente 15 minutos. Los picos de concentración se obtienen generalmente dentro de 1 hora después de la perfusión intravenosa continua. La dexmedetomidina también es sistémicamente absorbida a través de las vías transdérmica, bucal o intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de las últimas dos vías de 82% y 104% respectivamente (31)

Biotransformación y eliminación: Se elimina por metabolismo extensivo en el hígado. Los datos disponibles sugieren que la formación de los metabolitos oxidados está mediada por varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable. Los metabolitos son eliminados en un 95% por la orina y en un 4% por las heces. (31)

Efectos sedantes

La dexmedetomidina induce una respuesta sedante única, conocida como "sedación activable" o "sedación cooperativa", que muestra una transición fácil del sueño a la vigilia, lo que permite que el paciente coopere y se comunique cuando se le estimula. Se demostró que los voluntarios sanos sedados con

dexmedetomidina (0,2 o 0,6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ después de una dosis en bolo de 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$) podían despertarse fácilmente cuando se les pedía que realizaran varias pruebas, pero luego volvían a un estado sedante cuando se dejaban solos (32) (33).

La dexmedetomidina muestra efectos sedantes dependientes de la dosis. Si se administra una dosis suficientemente grande, la dexmedetomidina produce sedación profunda o incluso anestesia general, lo que sugiere que la dexmedetomidina tiene el potencial de convertirse en parte de una estrategia de anestesia intravenosa total. A pesar de la sedación relacionada con la dosis, la memoria y las funciones cognitivas no se ven gravemente afectadas con la administración de dexmedetomidina (33). La dexmedetomidina puede proporcionar una sedación adecuada en pacientes críticamente enfermos y, Además, un estudio reciente demostró que la dexmedetomidina reduce la duración de la ventilación mecánica (34)

Efectos analgésicos

Las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina están mediadas por varios mecanismos, que incluyen acciones espinales, supraespinales y periféricas. El efecto ahorrador de opioides de la dexmedetomidina ha sido bien documentado en varios ensayos clínicos. Un meta análisis reciente de 21 ensayos aleatorizados demostró que la administración intraoperatoria de dexmedetomidina para anestesia general fue superior a la administración de remifentanilo, con puntuaciones de dolor más bajas durante las primeras 24 horas postoperatorias y con menos hipotensión, escalofríos y náuseas y vómitos postoperatorios (35). También un meta análisis reciente que incluyó 16 ensayos controlados aleatorios mostró que la administración de dexmedetomidina neuroaxial disminuye significativamente la intensidad del dolor posoperatorio y prolonga la duración del analgésico, pero con un mayor riesgo de bradicardia (36)

Efectos cardiovasculares

La dosis de carga de dexmedetomidina da como resultado un aumento transitorio de la presión arterial y una caída refleja de la frecuencia cardíaca, especialmente en pacientes jóvenes y sanos. Esta respuesta cardiovascular inicial se debe muy probablemente a la vasoconstricción inducida por la estimulación de los receptores α -2B periféricos en el músculo liso vascular; sin embargo, la hipotensión subsiguiente ocurre cuando predominan los efectos vasodilatadores de los receptores α -2A centrales. La bradicardia dependiente de la dosis observada con el tratamiento con dexmedetomidina está mediada principalmente por una disminución del tono simpático y, en parte, por el reflejo barorreceptor y el aumento de la actividad vagal (33) (37).

Efectos respiratorios

La dexmedetomidina induce una depresión respiratoria mínima, incluso cuando se utilizan dosis más altas, Esta propiedad favorable de la dexmedetomidina puede proporcionar una gran protección contra eventos respiratorios adversos en situaciones específicas, como craneotomía e intubación despierto. La dexmedetomidina minimiza la incomodidad de los pacientes con respiración espontánea durante la intubación con fibra óptica despierto (38). La boca seca es uno de los efectos secundarios de la dexmedetomidina, y este efecto antisialagogo es útil para crear un campo seco durante la intubación con fibra óptica despierto.

Efectos renales

Los efectos sobre la función renal son complejos e incluyen un efecto diurético al inhibir la acción antidiurética de la vasopresina (AVP) en el conducto colector. También hay evidencia de que la dexmedetomidina atenúa la lesión por isquemia-reperusión. Un estudio reciente informó que la infusión perioperatoria de dexmedetomidina disminuye la incidencia y la gravedad de la lesión renal aguda después de una cirugía valvular cardíaca (39).

USOS CLÍNICOS DE LA DEXMEDETOMIDINA

Adyuvante anestésico

La dexmedetomidina puede reducir notablemente las necesidades anestésicas de los anestésicos inhalados e intravenosos. También puede disminuir la dosis de opioides necesaria, perioperatoria y posoperatoriamente, en pacientes sometidos a una variedad de procedimientos quirúrgicos. Este efecto ahorrador de la dexmedetomidina disminuye el uso de opioides y, por lo tanto, reduce el riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides en pacientes bariátricos o con enfermedad respiratoria significativa (40)

Cirugía Cardiovascular

Un metanálisis de datos de 23 estudios (15 para clonidina, 6 para dexmedetomidina y 2 para mivazerol) que incluyó a 3395 pacientes demostró que los agonistas adrenérgicos α -2 reducen significativamente la mortalidad y la isquemia miocárdica durante la cirugía cardíaca, vascular y no vascular (41). En un estudio controlado aleatorio de 32 pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a cirugía de reemplazo de la válvula mitral, la administración preoperatoria de dexmedetomidina

disminuyó la presión arterial media (PAM), la presión arterial pulmonar, la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) y la dosis de fentanilo requerida para tratar la hipertensión intraoperatoria, en comparación con un placebo. También atenuó el aumento de la resistencia vascular pulmonar y sistémica (RVP y RVS, respectivamente) en el período posterior a la esternotomía, en relación con los niveles basales (42).

Neurocirugía

Se ha convertido en un agente útil para proporcionar condiciones seguras y aceptables durante los procedimientos en pacientes despiertos. En particular, en la craneotomía despierto, que requiere una evaluación neurológica sofisticada. La sedación cooperativa con dexmedetomidina puede permitir la evaluación neurológica y evitar la taquicardia y la hipertensión. Además, la dexmedetomidina tiene efectos neuroprotectores potenciales, incluida la disminución de la presión intracraneal y la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la tasa metabólica cerebral en función de la dosis (43)

Pediatría

La dexmedetomidina, a una dosis de 0,25 µg / kg / h, proporciona un nivel de sedación equivalente al midazolam a 0,22 mg / kg / h. A 0,5 µg / kg / h, la dexmedetomidina proporciona una sedación superior al midazolam, como lo demuestra un uso significativamente menor de morfina y menos pacientes con sedación inadecuada, además de una frecuencia cardíaca menor y sin cambios en la tensión arterial (44). También disminuye el delirio de emergencia después de la extubación tras anestesia general.

Delirio

Varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que los pacientes tratados con dexmedetomidina experimentan significativamente menos delirio en la UCI, en comparación con los pacientes tratados con lorazepam, midazolam o propofol (45). la sedación intraoperatoria inducida por dexmedetomidina reduce la agitación postoperatoria en pacientes ancianos sometidos a cirugía ortopédica, en comparación con la sedación inducida por propofol.

EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

La mayoría de los eventos adversos asociados con la dexmedetomidina ocurren durante o poco después de una infusión de carga. Una infusión de carga a menudo produce hipertensión, hipotensión o bradicardia, que están estrechamente relacionadas con la dosis de carga y la velocidad de infusión. Por eso hoy día muchos médicos tienden a evitar la administración de una dosis de carga, especialmente en pacientes críticamente enfermos (46).

Los trastornos de la conducción cardíaca, incluido el bloqueo fascicular anterior izquierdo y el bloqueo AV de primer grado, y la coadministración de amiodarona y dexmedetomidina son factores potenciales que contribuyen al desarrollo de asistolia, especialmente durante anestesia regional (47). La sobredosis puede causar bloqueo atrioventricular de primero o segundo grado.

DEXMEDETOMIDINA SUBCUTÁNEA

La dexmedetomidina por vía subcutánea en las dosis descritas, ha sido considerada segura para su administración en el paciente pediátrico con buenos resultados para sedación, delirio, confort y analgesia del paciente, resultados similares a los reportados por Kivisto, KT y Gutiérrez Vega A en los que con diferentes objetivos encontraron resultados positivos con la administración de la dexmedetomidina por vía subcutánea (48)

En un estudio reciente, con la administración subcutánea de dexmedetomidina, los pacientes tuvieron un puntaje en la escala de Ramsay mayor que el grupo placebo, por lo que se puede considerar que la sedación producida por la dexmedetomidina fue independiente de la dosis administrada. (48)

Los resultados obtenidos con la administración subcutánea mostraron los beneficios de aplicar la dexmedetomidina por esta vía, situación ya demostrada en estudios previos, como el publicado por Schanabel A en 2013, un metaanálisis en el que se encontró que la administración perioperatoria mejoraba el control del dolor, y disminuía el consumo de analgésicos al suministrarla por otras vías. Shagufta N, en 2014, reportó disminución de hasta 50% en el consumo de analgésicos y de 80% en el requerimiento de dosis de rescate para sedación.

En la literatura la administración de dexmedetomidina por vía transdérmica, se reporta con una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, donde se puede apreciar un efecto sedante que se manifiesta entre 1 y 2 horas después de su administración.

La aplicación de dexmedetomidina en el espacio subcutáneo, de donde se distribuye para atravesar las barreras celulares, es a través de diversos mecanismos como la filtración (por medio de los canales acuosos), difusión pasiva (la cual depende de su liposolubilidad), difusión facilitada, (en la cual se necesita un transportador específico o inespecífico para atravesar la membrana y transporte aditivo a través de un transportador que va contra gradiente, que necesita energía), por lo tanto su absorción y distribución posterior del principio activo del fármaco es lenta.

En los estudios clínicos en los que se ha empleado principalmente dexmedetomidina como premedicación se ha constatado que produce también una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.

Al analizar el consumo de fentanil, la tasa promedio (Kg/peso/hr) fue significativamente menor en el grupo premedicado con dexmedetomidina en comparación con el grupo placebo. La diferencia de las medias del consumo de fentanil fue 0.95 mcg/kg/hr, con un valor significativo de ($p=0.000$). Además, en un estudio clínico se corroboró que la administración subcutánea de la dexmedetomidina es una vía adecuada para alcanzar el efecto clínico esperado, como lo han descrito otros autores. Los hallazgos anteriores son importantes porque demostraron la disminución en el consumo de narcótico y halogenado, lo que beneficia al paciente porque permite llevar un periodo transanestésico con adecuada estabilidad hemodinámica, disminución de los efectos adversos y menor resaca post-anestésica. Dada la mayor seguridad que confiere la dexmedetomidina al proceso anestésico-quirúrgico, el anterior estudio propuso el uso rutinario de dicho fármaco vía subcutánea como premedicación anestésica -en pacientes bien seleccionados- en la anestesia general balanceada en cirugía para mastectomía. (49)

En ese estudio se concluyó que en el grupo tratado con dexmedetomidina administrada por vía subcutánea una hora previa al evento quirúrgico, se disminuyen los requerimientos de halogenado (sevoflurane) y narcótico (fentanil) en pacientes con estado físico ASA II, que son sometidos electivamente a anestesia general balanceada para cirugía de mastectomía en comparación con aquellos a los que se le administró placebo (aproximadamente un 30%) (49).

También Camargo en un estudio de 2021 de la universidad de Baja California en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica encontró que los requerimientos de Fentanilo disminuían alrededor del 25% (50).

Un estudio reciente mostro que la administración SC de dexmedetomidina produce una inhibición más leve de la liberación de noradrenalina del compartimento de liberación al plasma, lo que se traduce en una atenuación del efecto hemodinámico pronunciado con la misma dosis vía IV. Además, los resultados de las simulaciones de modelos indican que, a mayor dosis subcutáneas, se pospone la concentración máxima en plasma (51)

JUSTIFICACION

En los últimos años se ha vuelto cada vez más importante el concepto sobre la disminución en la cantidad de opioides a usar en el transoperatorio, especialmente de ciertos grupos de pacientes como la población obesa o los pacientes oncológicos, esto debido a la presencia de efectos adversos que ralentiza la recuperación hospitalaria tales como lo son la disminución de la motilidad intestinal, íleo, náuseas y vómitos postoperatorios, hiperalgesia y sedación y delirio. Esto se traduce en mayores tiempos de estancia hospitalaria y disminución en la calidad de vida y de menor confort hospitalario. Además, algunos estudios han mostrado una asociación entre la administración de opioides y la recurrencia del cáncer en la población oncológica quirúrgica, específicamente cáncer de mama y próstata.

Es por esto que se hace importante encontrar estrategias que permitan llevar a cabo el ahorro de medicamentos opioides en el transoperatorio, pero sin demeritar la calidad anestésica, así como la seguridad del paciente. Y es en este orden de ideas que medicamentos como la dexmedetomidina surgen en el horizonte farmacológico como alternativas para el anestesiólogo, de fácil acceso y aplicación.

La dexmedetomidina es un medicamento que cuenta ya con más de 20 años de uso en el ámbito anestésico avalado por numerosos estudios que demuestran sus beneficios como adyuvante en la reducción y ahorro de opioides, aunque en algunos escenarios se encuentran dificultades debido a la vía de administración que implica la utilización de equipos más complejos como lo son bombas de infusión, perfusores o suministros para estos.

Es por esto que evaluar la vía de administración subcutánea se hace relevante, ya que implica una técnica bastante accesible, rápida, fácil, confiable y sin necesidad de uso de equipos adicionales, lo cual además brinda la posibilidad de mayor uso por parte del equipo de anestesiología de nuestra institución, lo que redundara en una mejor calidad en la atención de nuestros pacientes oncológicos.

HIPOTESIS

El uso de dexmedetomidina subcutánea transanestésica ahorra más del 25% de fentanilo en los pacientes oncológicos del Hospital Juárez de México

OBJETIVO GENERAL

Registrar el porcentaje de ahorro de fentanilo con el uso de dexmedetomidina subcutánea transanestésica en el paciente oncológico programado para cirugía electiva bajo anestesia general balanceada del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.
2. Reportar la respuesta clínica, posterior mediata a la administración de dexmedetomidina subcutánea durante el evento anestésico
3. Estimar la concentración plasmática de Fentanilo.
4. Especificar los eventos secundarios asociados a la administración del dexmedetomidina subcutánea durante el transanestésico.
5. Reportar el número y tipo de procedimientos realizados.
6. Reportar las escalas de dolor al término de la cirugía.
7. Reportar las respuestas clínicas durante el transanestésico anotadas en la hoja anestésica (Tensión arterial y frecuencia cardiaca)

METODOLOGIA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

DEFINICION DE LA POBLACION

Expedientes de pacientes oncológicos programados para procedimiento quirúrgico oncológico, que requieran Anestesia General Balanceada.

CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes de pacientes:

- Pacientes hombres y mujeres.
- Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 80 años
- Pacientes programados de manera electiva para cirugía oncológica.
- Pacientes ASA I, II y III
- Expedientes de procedimientos quirúrgicos en los que se haya utilizado dexmedetomidina subcutánea

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expedientes de pacientes;

- Con alteraciones cognitivas o no cooperadores.
- Con antecedente de alergia a la dexmedetomidina u otro tipo de anestésicos.
- Que se encuentren en un proceso médico-legal activo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Expedientes de pacientes:

- Pacientes que requieran Bloqueo Neuroaxial. (por modificación de técnica anestésica)
- Expedientes con notas incompletas o información que genere duda
- Paciente que requiere manejo en terapia intensiva postquirúrgico

- Pacientes que hayan requerido sedación previa y hasta el momento del procedimiento quirúrgico

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se recolectaron los expedientes de pacientes que fueron programados para cirugía oncológica, identificando el diagnóstico pre quirúrgico y el procedimiento a realizar, evaluando criterios de inclusión y exclusión.

Se evaluaron las hojas de registro anestésico de cada procedimiento que cumpla los requisitos para extraer la información verificando que fueran idóneas (sin enmendaduras o datos incompletos).

Posteriormente se registraron todos los datos, incluyendo las dosis de fentanil y concentración plasmática, en el formulario destinado para tal procedimiento. (Anexo 2)

El principal resultado a establecer fue la concentración plasmática del fentanilo en todos los pacientes. Este dato se obtuvo de un cálculo matemático a partir de los datos registrados en la hoja anestésica:

- $\text{Concentración plasmática de fentanil} = \text{dosis total de fentanil} / \text{peso del paciente} / \text{tiempo de duración del procedimiento} / \text{constante de aclaramiento}$

RECURSOS

Propios del investigador para la recolección, tabulación y procesamiento de los datos. Las instalaciones, los medicamentos los procedimientos quirúrgicos y los expedientes, fueron suministrados y elaborados por la institución: Hospital Juárez de México

ASPECTOS ETICOS

Este protocolo se realizó de acuerdo a las bases establecidas por:

Artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

Toda Persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución. La Ley definirá un sistema de salud para el bienestar, con el fin de garantizar la extensión progresiva, cuantitativa y cualitativa de los servicios de salud para la atención integral y gratuita de las personas que no cuenten con seguridad social.

Párrafo adicionado DOF 03-02-1983. Reformado DOF 08-05-2020

Helsinki

El desarrollo de esta investigación estuvo regido por los principios especificados en la declaración de Helsinki, según la cual el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. Sin desconocer que el progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

Como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables, se toman en cuenta los principios establecidos en esta declaración que señala que deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la

intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Por otro lado, la necesidad de regular la actividad científica ha ido en aumento, requiriendo cada vez instrumentos más estrictos de control bioético. En 2002, el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) actualizó las pautas internacionales sobre la ética de los estudios biomédicos. Durante la Conferencia Mundial sobre la Ciencia para el siglo XXI, de 1999, se concluyó que la práctica de la investigación y el uso del conocimiento científico deben apuntar al bienestar de la humanidad, contando con el respeto a la dignidad del ser humano y sus derechos fundamentales. Dichas normas sirven para implementar principios éticos que rigen la conducta de la investigación, biomédica y sociológica en seres humanos. En ellas se indica que cualquiera investigación que involucre personas debe ser sometida a una evaluación ética y científica por comités de evaluación.

Reglamento de la ley general de salud fracción III

También la investigación se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de acuerdo a las disposiciones establecidas en el capítulo I “De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” del artículo 13 al 27. Esta investigación en base al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de acuerdo a la Fracción III se considera investigación con riesgo mayor que el mínimo.

Uno de los principios que regula el derecho a la protección de datos personales es el de “calidad”. El cual señala, que cuando los datos personales hayan dejado de ser necesarios para el cumplimiento de las finalidades previstas en esta investigación y las disposiciones legales aplicables, deberán ser cancelados, es decir, borrados, suprimidos, eliminados o destruidos.

Así mismo el artículo 37 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud establece que, una vez cumplidas las finalidades del tratamiento, y cuando no exista disposición legal o reglamentaria que establezca lo contrario, el responsable deberá proceder a la cancelación de los datos personales en su posesión, previo bloqueo de los mismos, para su posterior supresión.

Por otro lado, la necesidad de regular la actividad científica ha ido en aumento, requiriendo cada vez instrumentos más estrictos de control bioético.

Comisión Belmont y los 4 principios básicos de Bioética

Autonomía: Es la capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección. La concreción más evidente de este principio es la figura del consentimiento informado, necesario para cualquier intervención, y que va más allá de la mera firma previa de un impreso antes de la misma.

No-maleficencia: Principio básico de todo sistema moral, el *primum non nocere*. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y el contenido del principio de no-maleficencia suele estar amparado por prescripciones penales.

Beneficencia: “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado. No sólo presenta en sí mismo la problemática de definir el bien, lo que es bueno, y de quién lo define, sino que su evidente relación con el anterior principio, el de no-maleficencia, hace que se deban valorar en cada caso los equilibrios entre beneficios y riesgos potenciales ante cualquier intervención biomédica.

Justicia: Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

Desde el punto de vista ético de los principios, el presente protocolo los cumple de la siguiente forma:

- Autonomía:** De acuerdo al INAI (Instituto Nacional de Acceso a la Información) sobre el manejo de datos personales, los pacientes tienen el derecho a la protección de sus datos personales, rectificarlos, cuando sean inexactos o incorrectos, cancelar su uso, cuando resulten inadecuados, innecesarios o irrelevantes para la autoridad o particular que los tenga, oponerse a cualquier forma de tratamiento de sus datos personales. Sin embargo, en este protocolo, se dará protección de los datos personales, ya que no se mostrará nombre ni cedula de pacientes.

- Beneficencia: Los datos obtenidos consideraron si existe una disminución en la administración de fentanilo en pacientes a quienes se aplicó dexmedetomidina subcutánea durante el transoperatorio en el grupo de pacientes oncológicos del hospital Juárez de México. Además de buscar un beneficio con la información que se obtenga para futuras investigaciones

- No maleficencia: Durante el proceso del protocolo de investigación, no se expuso a ningún daño a los expedientes clínicos como tachaduras, enmendaduras, ni mal uso de información personal obtenida.

- Justicia: En la selección de expedientes fueron tratados por igual, por lo que no existió un sesgo de elección, no influyendo en la elección el sexo, raza, estado de salud, etc.

Uno de los principios que regula el derecho a la protección de datos personales es el de "calidad", el cual señala, que cuando los datos personales hayan dejado de ser necesarios para el cumplimiento de las finalidades previstas en esta investigación y las disposiciones legales aplicables, deberán ser cancelados, es decir, borrados, suprimidos, eliminados o destruidos.

Así mismo en este protocolo se tomó en cuenta lo que el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI) decreta, el INAI es el organismo constitucional autónomo garante del cumplimiento de dos derechos fundamentales: el de acceso a la información pública y el de protección de datos personales

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información recabada fue capturada y almacenada en una base de datos electrónica en el software Excel de Microsoft® Office. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25.

RESULTADOS

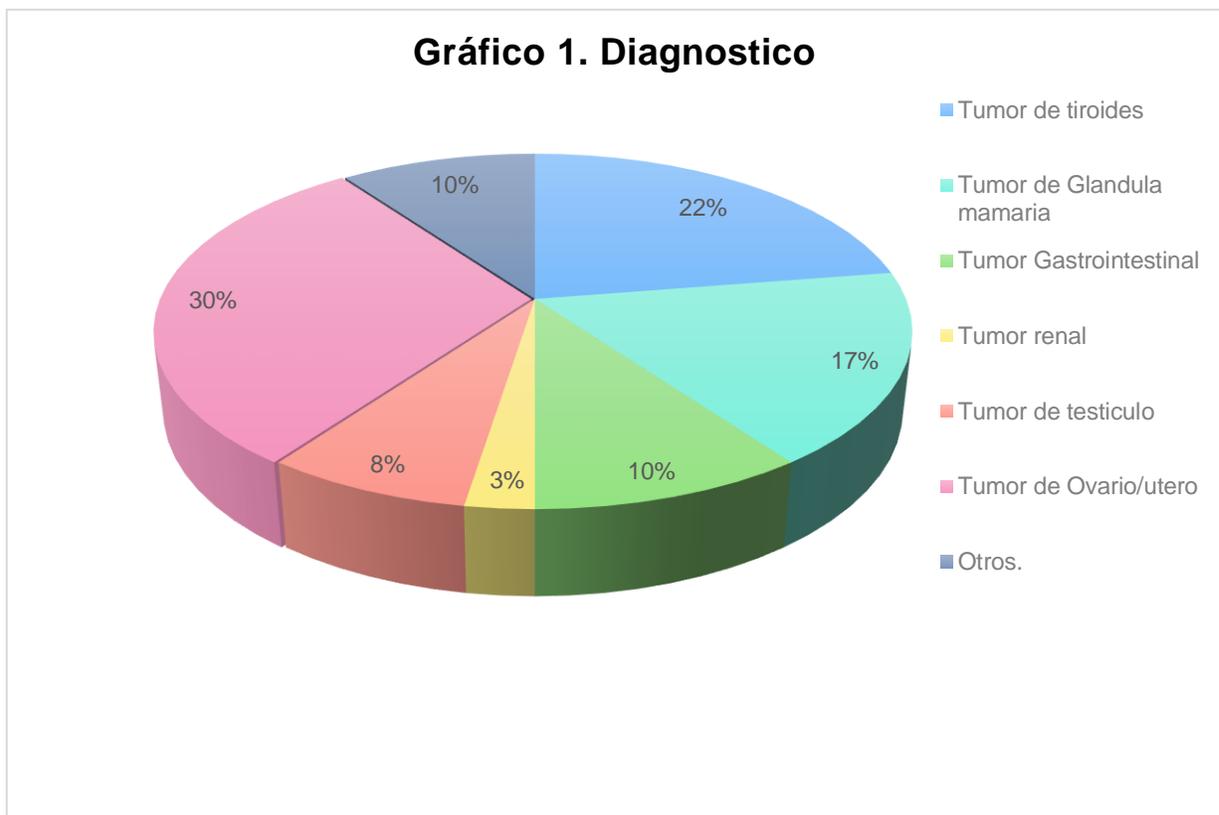
Previa autorización de los Comités de Investigación y de Ética, se revisaron 40 expedientes clínicos de procedimientos anestésicos del año 2022 de pacientes sometidos a cirugía oncológica y que cumplían con los criterios de inclusión, las características contextuales de los pacientes se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características sociodemográficas.

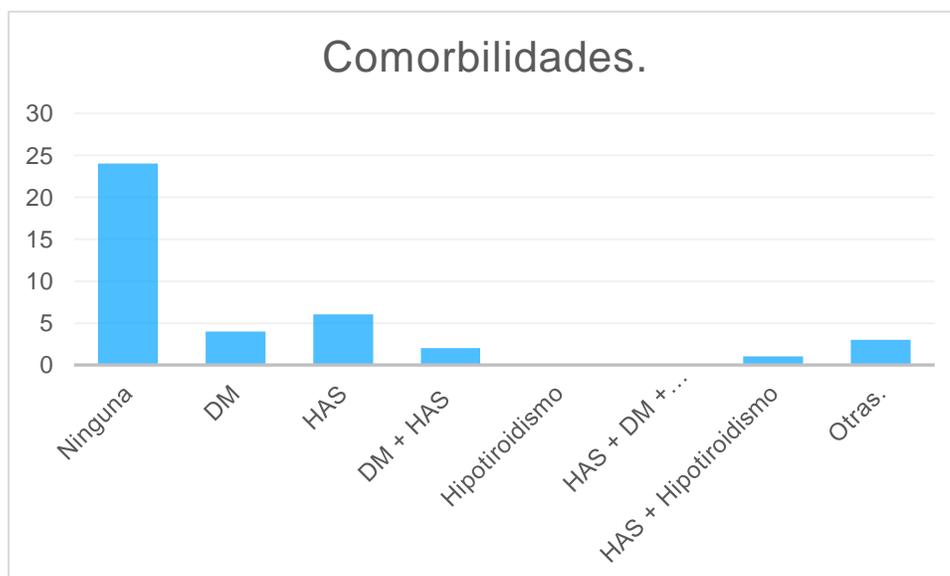
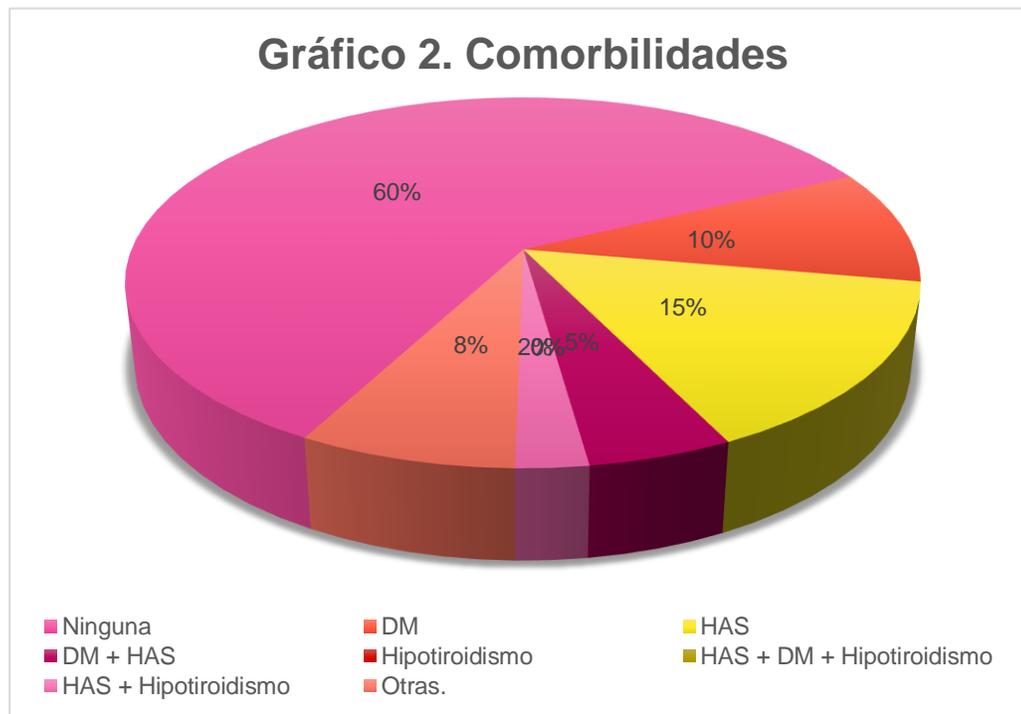
Edad (Años)		46.9 ± 14.8
Sexo	Hombres	11 (27%)
	Mujeres	29 (73%)
Escolaridad	Nula	0 (0%)
	Preescolar	1 (2.5%)
	Primaria	12 (30%)
	Secundaria	12 (30%)
	Preparatoria	15 (37.5%)
IMC	Bajo peso (<18.5)	1 (2.5%)
	Normal (18.5-25)	21 (52.5%)
	Sobrepeso (25.1-30)	12 (30%)
	Obesidad (>30)	6 (15%)
ASA	I	0
	II	0
	III	39 (98%)
	IV	1 (2%)

Variables cuantitativas: Media y Desviación estándar. Variables cualitativas: Frecuencia y Porcentaje.

Al realizar la revisión de los 40 expedientes, se hace una clasificación de los diferentes tumores en orden de frecuencia observando con mayor frecuencia el tumor ovario/útero 12 (30%), Tumor de tiroides 9 (22.5%), Tumor de Glándula mamaria 7 (17.5%), Tumor gastrointestinal 4 (10%), Otros 4, (tumores de boca cuello y linfomas) (10%), Tumor de testículo 3 (7.5%), Tumor renal 1 (2.5%).



Se revisaron también las diferentes comorbilidades que se presentaron en los expedientes, donde se observó que existieron 24 (60%) pacientes sin ninguna enfermedad, Diabetes Mellitus 4 (10%), Hipertensión Arterial 6 (15%), Diabetes Mellitus + Hipertensión Arterial 2 (5%), Hipertensión arterial + Hipotiroidismo 1 (2.5%), Otras 3 (retardo mental, asma) (7.5%) como se observa en el cuadro 2.



Se clasificaron los diferentes procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los pacientes procedentes de los 40 expedientes realizados. Cirugía Ginecología 33, Cabeza y cuello 30%, Gastrointestinal 12 %, Tórax y Glándula mamaria 15% y del Servicio de Urología 10% como se detalla en el gráfico 3.



Se revisaron las variables transoperatorias de los pacientes como signos vitales TAS, TAD, TAM y FC, tiempo anestésico y tiempo quirúrgico detalladas en el cuadro 2.

Cuadro 2. Variables transoperatorias.

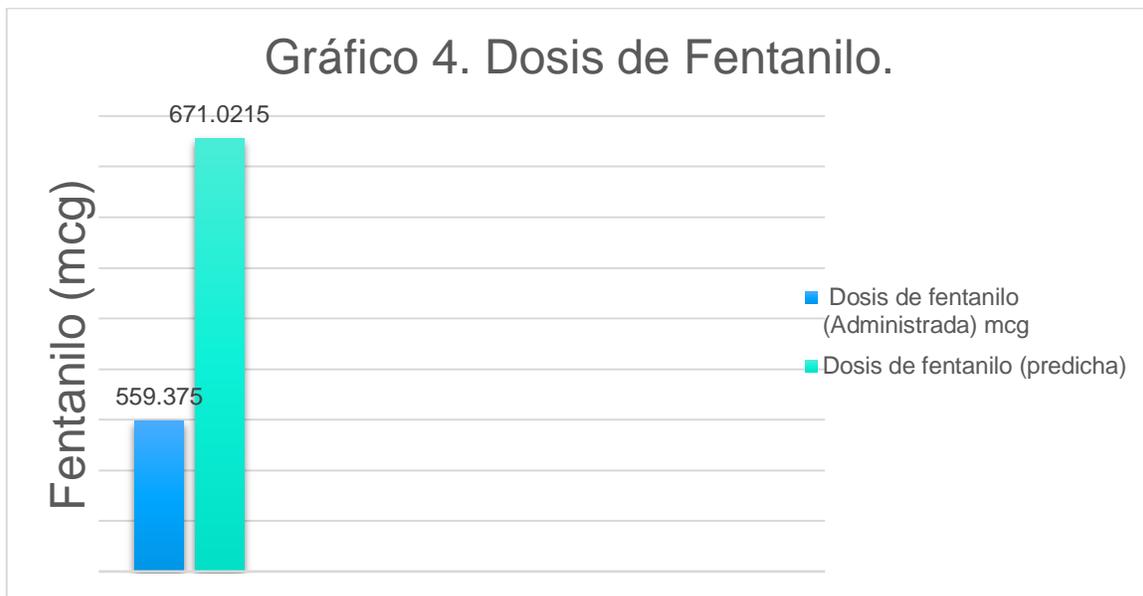
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	108.87 ± 16
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	64.87 ± 9.09
Tensión Arterial Media (mmHg)	79.02 ± 10.6
Frecuencia Cardíaca (lpm)	68.87 ± 11.2
Tiempo Anestésico (min)	245.8 ± 122
Tiempo Quirúrgico (min)	207.85 ± 113

Variables cuantitativas: promedio y desviación estándar.

A los expedientes revisados se les administro dosis de dexmedetomidina (1 mc/kg) ponderal. A cada uno de los pacientes con un promedio de dexmedetomidina de 63.67 mcg.

Se realizó la cuantificación de la dosis de fentanilo utilizado en los pacientes posterior a la administración de dexmedetomidina. Durante el transoperatorio de los pacientes de este tipo de cirugías se proyecta una dosis ponderal de fentanilo durante el transoperatorio de 5 ngkgmin para obtener adecuado plano anestésico, según la bibliografía utilizada.

Se realizó el cálculo de la dosis de fentanilo administrado en los pacientes según la cirugía obteniendo una dosis media de 559.37 mcg administrados. Al realizar el cálculo del porcentaje de ahorro de fentanil fue del 39.7% menor según lo proyectado en base a las dosis ponderal y minutos de anestesia como se observa en el grafico 4.



En base a estos datos se realizó una prueba de Shapiro - Wilk obteniendo una distribución normal de los datos con un alfa de 0.05 (0.01), por lo que se realizó una

prueba t-Student para muestras relacionadas obteniendo los siguientes resultados mostrados en el cuadro 3.

Cuadro 3. Dosis de fentanilo		
Dosis de fentanilo (Administrada) mcg	559 ± 257	0.001
Dosis de fentanilo (Predicha) mcg	671 ± 334	
Variables cuantitativas media y desviación estándar. Prueba t-Student. p>0.05		

En ninguno de los expedientes de los pacientes revisados se encontró reporte de reacciones adversas o complicaciones asociadas a la administración del medicamento ni en el transoperatorio, ni en la emersión ni en el post-operatorio inmediato

Además, se observó que tan solo 2 de los pacientes refirieron dolor al término de la cirugía, aunque con calificaciones de eva bajas (2 y 4 /10 respectivamente)

DISCUSIÓN

Actualmente la dexmedetomidina es uno de los fármacos más estudiados y con resultados favorables en el ámbito de la anestesia multimodal tanto para analgesia como para sedación, evidenciándose que además su administración endovenosa permite la disminución en la cantidad de fármacos opioides usados. De ahí radica la importancia de comprobar si podemos obtener los mismos beneficios por otras vías de administración.

En nuestro estudio revisamos los expedientes de 40 pacientes, encontrando a nivel sociodemográfico que la población observada es diversa, con un rango de edad promedio de 46.9 ± 14.8 años lo que indica que los resultados pueden aplicarse en general a pacientes adultos con estas características. Existe un predominio de pacientes femeninas (73%), lo que podría explicarse debido a que la mayor prevalencia de patología tumoral en el hombre obedece a tumores de próstata, los cuales son intervenidos quirúrgicamente con técnica anestésica neuroaxial, los cual los excluye de nuestro estudio.

También encontramos que el 98% de los pacientes pertenecían a la categoría III de la clasificación de ASA, lo que indica que los resultados se pueden aplicar a pacientes en esta condición, aunque no podemos inferir lo mismo en pacientes con un mayor grado de severidad en su estado, ya que no se encontró sino un solo paciente con este nivel de clasificación (2%).

En cuanto al diagnóstico tumoral, encontramos que la mayoría corresponden a tumores propios del sexo femenino (Tumor de ovario 30% y tumor de glándula mamaria 17%), que están en relación con mayor uso de técnica de anestesia general para su cirugía. Pero también encontramos que se usó dexmedetomidina para cirugía de diversos tipos de tumores (tiroides, renal, testículo, gastrointestinal entre otros) sin que hubiera diferencia en los resultados por este ítem.

Al analizar la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, el 40% de los pacientes presentaron Diabetes Mellitus 4 (10%), Hipertensión Arterial 6 (15%), Diabetes Mellitus + Hipertensión Arterial 2 (5%), Hipertensión arterial + Hipotiroidismo 1 (2.5%), sin que hubiera alguna diferencia significativa en los resultados con el grupo que no padecía de estas, lo que indica que el uso de dexmedetomidina subcutánea puede considerarse seguro en este tipo de

poblaciones, cuando pertenecen al grupo III de la clasificación de ASA, ya que no se reportó ninguna complicación transoperatoria.

Uno de los mayores temores que existe entre los anestesiólogos, son los cambios hemodinámicos que se producen con el uso de dexmedetomidina intravenosa durante el transanestésico, especialmente la bradicardia y en menor medida la hipotensión. En nuestro estudio, no encontramos en ningún paciente cambios significativos en estas dos variables, (Tensión Arterial Sistólica (mmHg) 108.87 ± 16 Tensión Arterial Diastólica (mmHg) 64.87 ± 9.09 Tensión Arterial Media (mmHg) 79.02 ± 10.6 Frecuencia Cardíaca (lpm) 68.87 ± 11.2), tal como lo han reportado otros autores (47) y nos indicaría que su uso es seguro a las dosis propuestas, ya que no hay una concentración plasmática inicial elevada que es la que está relacionada con estos efectos adversos tal como lo describe Ashraf, Muhammad en su estudio. (51)

Camargo Casillas (2021) encontró en su estudio una reducción significativa (de hasta un 75%) del consumo de fentanilo en pacientes de cirugía laparoscópica (50), También con este mismo tipo de pacientes Cebreros delgado (2011) reportó que pacientes sin dexmedetomidina en un grupo control requirieron en promedio 1.92 veces más fentanilo que un el grupo experimental manejado con dexmedetomidina. En nuestro estudio los resultados fueron similares, ya que proyectando una dosis ponderal de 5 ngkgmin para obtener adecuado plano anestésico obtuvimos un ahorro del 39,7% en el consumo total de fentanilo durante el transanestésico ($P=0.001$), datos muy similares a los de Yi Liu y Feng Liang en su metanálisis del 2018 con pacientes neuroquirúrgicos (53).

En el presente estudio tampoco encontramos ningún tipo de reacciona adversa ni complicaciones asociadas al uso de dexmedetomidina por vía subcutánea lo que reafirma su perfil de seguridad como lo que encontraron Schanabel A en 2013 y Shagufta N, en 2014 en sus investigaciones.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación mostraron que el uso de dexmedetomidina por vía subcutánea durante el transanestésico de pacientes oncológicos, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general permiten reducir significativamente el uso de fentanilo y por ende conlleva los beneficios de la menor utilización de este medicamento en el evento quirúrgico en este grupo de pacientes, los cuales han sido ampliamente descritos y son bien conocidos y que impactan de forma positiva en la calidad de la atención y en los costos de la misma.

También podemos concluir que es un medicamento seguro al aplicarse por esta vía y que no se hallaron los cambios hemodinámicos que suelen presentarse cuando es administrado por vía intravenosa, lo que motivaría un uso más frecuente en este tipo de pacientes.

No hay diferencias entre grupos de edades (en adultos), ni patología tumoral en cuanto a los resultados, lo que favorece la utilización del medicamento por esta vía en un gran rango de la población que padece este tipo de enfermedades

PERSPECTIVAS

La dexmedetomidina es uno de los medicamentos más modernos, con un gran número de virtudes y que cada día es más accesible a los anestesiólogos. Esta más que comprobado su papel benéfico en la anestesia multimodal y en el ahorro de otros medicamentos como los opioides, pero en ocasiones su uso se limita a la necesidad de equipos más complejos y costosos como bombas de infusión, infusores y los equipos y tiempo que ello requieren, como también al temor de los cambios hemodinámicos que pueda producir en el paciente.

Consideramos que con estudios como el nuestro, podemos incentivar el uso más frecuente de la dexmedetomidina por vía subcutánea en servicios como el nuestro, lo que redundara en beneficios reales para el paciente con un menor costo y una seguridad alta.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>), consultado en febrero de 2021.
2. Siu, Eric Y, and Tiffany S Moon. "Opioid-free and opioid-sparing anesthesia." *International anesthesiology clinics* vol. 58,2 (2020): 34-41.
3. Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(4):441-452. doi: 10.4103/joacp.JOACP_128_19
4. Sultana A, Torres D, Schumann R, Special indications for OFA, patient and procedure related, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* (2017), doi: 10.1016/ j.bpa.2017.11.002.
5. Mugabure-Bujedo B., González-Santos S., Uría-Azpiazua A., Conejero-Morga G., González-Jorrín N. Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]*. 2018 Oct [citado 2021 Sep. 05]; 25(5): 278-290
6. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer.* 2014;111(5):866-873. doi:10.1038/bjc.2014.384
7. Provinciali M, Di Stefano G, Stronati S, Raffaelli W, Pari G, Fabris N. Role of prolactin in the modulation of NK and LAK cell activity after short- or long-term morphine administration in neoplastic patients. *Int J Immunopharmacol.* 1996; 18:577–586

8. Gach K, Wyrebska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Pharmacol.* 2011; 384:221–230.
9. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth.* 2016;63(2):184-192.
10. Boland JW. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *British Journal of Pharmacology.* 2017; e139-03.
11. Ramírez-Villagómez Jaime Alberto. Efecto de la técnica anestésica y el uso de opioides en la función inmune del paciente quirúrgico oncológico. *Anest. Méx.* [revista en la Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Sep 06]; 30(1): 35-40.
12. Kim S Y. Effects of postoperative pain management on Immune function after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Medicine Journal.* 2016; 95(19): e3602.
13. Koepke EJ, Manning EL, Miller TE, Ganesh A, Williams DG, Manning MW. The rising tide of opioid use and abuse: The role of the anesthesiologist. *Perioper Med.* 2018;7:16
14. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesth Analg* 2017;125(5):1784-92.
15. Zaccagnino MP, Bader AM, Sang CN, Correll DJ. The perioperative surgical home: a new role for the acute pain service. *Anesth Analg* 2017;125(4):1394-402.
16. Mugabure-Bujedo B., González-Santos S., Uría-Azpiazu A., Conejero-Morga G., González-Jorrín N. Coadyuvantes farmacológicos con efecto ahorrador de opioides en el periodo perioperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2018 Oct [citado 2021 Sep 06]; 25(5): 278-290

17. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. *Anesth Analg* 2017;125(5):1749-60.
18. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015; e593–e599.
19. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013; 27:62–70.
20. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(4):512-517. doi:10.1097/ACO.0000000000000878
21. Mulier, J. (2017). Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64(8), 427–430. doi: 10.1016/j.redar.2017.03.004
22. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis. *Indian J Anaesth.* 2012; 56:542---6.
23. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. – Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14:13-21
24. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):118-133.
25. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Wagener G, Li G, Sladen RN, et al. Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 113:386–94
26. Chrysostomou C, Schmitt CG – Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4:619-627
27. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA – Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:221-226.

28. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008; 76:335-339.
29. Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349
30. Nelson LE, You T, Maze M et al. – Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology* 2001;95: A1368.
31. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009; 25:451-469
32. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000; 90:699–705.
33. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(4):323-330. doi:10.4097/kja.19259
34. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315:1460–8
35. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2019; 74:793–800.
36. Wu HH, Wang HT, Jin JJ, Cui GB, Zhou KC, Chen Y, et al. Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9: e93114.
37. Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol.* 2004; 82:359–62.

38. Zhou LJ, Fang XZ, Gao J, Zhangm Y, Tao LJ. Safety and efficacy of dexmedetomidine as a sedative agent for performing awake intubation: a meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23: e1788–800.
39. Cho JS, Shim JK, Soh S, Kim MK, Kwak YL. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2016; 89:693–700.
40. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth.* 2005; 52:176–80.
41. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2003; 114:742–52.
42. But AK, Ozgul U, Erdil F, Gulhas N, Toprak HI, Durmus M, et al. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50:1207–12.
43. Wu GJ, Chen JT, Tsai HC, Chen TL, Liu SH, Chen RM. Protection of dexmedetomidine against ischemia/reperfusion-induced apoptotic insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway. *J Cell Biochem.* 2017; 118:2635–44.
44. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J.* 2004; 97:451–5.
45. Djaiani G, Silvertson N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.*
46. Gerlach aT, Dasta JF, Steinberg S, Martin LC, Cook CH. A new dosing protocol reduces dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill surgical patients. *J Crit Care.* 2009; 24:568–74.

47. Fritock MD, Ing RJ, Twite MD. Cardiac arrest in 2 neonates receiving amiodarone and dexmedetomidine. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31:2135–8
48. Álvarez; Betancourt AE, Sánchez;Hernández E, López;González BG, et al. Dexmedetomidina subcutánea. ¿Es útil en el perioperatorio del paciente pediátrico? *Rev Mex Anest.* 2020;43(1):16-22
49. Villarreal C Jorge, Gutiérrez V Abel, Grandeño Vega A Dexmedetomidina Subcutánea para Disminuir los Requerimientos de Halogenado y Narcótico en Anestesia General Balanceada para Cirugía de Mastectomía. Vol. 5 Núm.1. Enero-marzo 2011 Pags. 13-18. *Arch Salud Sin* 2011; 5(1).
50. Camargo Casillas Sajid. Dexmedetomidina subcutánea para disminuir consumo de opioide en colecistectomía laparoscópica en el Hospital General Tijuana. Febrero 2021.
51. Ashraf, Muhammad W et al. “Population Modelling of Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Haemodynamic Effects After Intravenous and Subcutaneous Administration.” *Clinical pharmacokinetics* vol. 59,11 (2020): 1467-1482.
52. Cebreros-Delgado, B., Villarreal-Careaga, J., Hernández-Lazcano, M. (2011). Dexmedetomidina como Premedicación para Disminuir el Consumo de Opioides Durante la Anestesia General Balanceada en Colecistectomía Laparoscópica *Arch Salud Sin.* 5(3) 71-75
53. Liu, Yi et al. 2018. “Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery: A Meta-Analysis.” *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 30(2): 146–55.

ANEXOS

1.

DEFINICION DE VARIABLES			
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDICION
SEXO	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino.	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
EDAD	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
PESO	Medición de la masa total del paciente	Cuantitativa continua	Normal Sobrepeso obesidad
IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura y clasificado entre normal, sobrepeso u obesidad grado I y II	Cualitativa ordinal	Kg/m ²
ASA	Clasificación de acuerdo al estado físico del paciente que será sometido a un procedimiento anestésico según los criterios de la Asociación Americana de Anestesiología..	Cualitativa ordinal	ASA I, II, III, IV, V, VI.
ESCOLARIDAD	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Cualitativa ordinal	Nula, preescolar, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura, maestría, doctorado
TIEMPO ANESTESICO	Tiempo empleado entre la inducción de la anestesia y la emersión del paciente	Cuantitativa continua	Minutos
COMORBILIDADES	Coexistencia de una o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, cardiopatías, enfermedades pulmonares, cáncer
DIAGNOSTICO PREOPERATORIO	Patología por la cual se realiza el procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	CA de mama, intestinal, genital
FRECUENCIA CARDIACA	Número de latidos cardíacos por minuto	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto

TENSION ARTERIAL	fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Cualitativa continua	mmHg
CONCENTRACION PLASMATICA DE OPIOIDE	Concentración del medicamento en plasma en un determinado momento que se calcula dividiendo la dosis total entre peso real del paciente entre el tiempo medido en minutos entre la constante de aclaramiento farmacológico	Cuantitativa continua	ng/ml
COMPLICACIONES	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Cualitativa nominal	Presente/ausente
TIPO DE CIRUGIA	Procedimiento quirúrgico efectuado según la patología	Cualitativa normal	Mama Intestinal Prostata Genital
EVA	Escala para medición del dolor	Cualitativa ordinal	Leve moderado o severo

2.

FORMULARIO PARA RECOLECCION DE DATOS ESTUDIO CLINICO:
Dexmedetomidina subcutánea transanestésica como ahorrador de opioides en pacientes oncológicos
en Hospital Juárez de México

Numero de formulario: _____

Número de expediente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Escolaridad: _____ ASA _____ IMC _____

Diagnostico oncológico:

Diagnósticos asociados:

Consentimiento informado: si ___ no ___

Cirugía realizada:

Tiempo anestésico: _____

TA inicial _____ TA promedio: _____

FC inicial: ___ FC promedio _____

Dosis de opioide (fentanil) _____

Dosis de Dexmedetomidina _____

Concentración plasmática final de opioide: _____

¿Reacciones adversas si ___ No ___ cuáles?



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Juárez
de México

**Dirección de Investigación y Enseñanza
SURPROTEM/POSGRADO**

Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	18	Julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	SI	X	No	Número de Registro	HJM131/21-R
Título del Proyecto DEXMETOMIDINA SUBCUTANEA TRANSANESTÉSICA COMO AHORRADOR DE FENTANILO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO					
Nombre Residente	CESAR AUGUSTO ANGEL CHAPARRO				
Director de tesis	ISRAEL IVAN HERNANDEZ ORTIZ				
Director metodológico	NORMA ANGÉLICA HERNÁNDEZ ZENTENO				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	ANESTESIOLOGÍA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	12%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO		
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
SI	X	Comentarios SE DESCONOCE SI PUBLICARÁ			
No					



V. B. SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN

Av. Insurgentes Sur No. 2760, Col. Magdalena de las Salinas, CP. 07760, Alc. Gustavo A. Madero, CDMX
Tel: (55) 5747 7600 - www.gob.mx/salud/hjm