

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

89

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

EFFECTO DE LA DEXMETETOMIDINA PREANESTESICA SOBRE
LOS REQUERIMIENTOS DE FENTANIL.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
PRESENTA:
DRA. SARA GLUDUVINA MAGAÑA RUIZ

PROFESOR TITULAR DE CURSO DR. PASTOR LUNA ORTIZ
PROFESOR ADJUNTO DE CURSO DR. CARLOS HURTADO REYES
ASESOR DE TESIS: DR. CESAR ZAMBADA ZAZUETA



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

DR. PASTOR LUNA ORTIZ

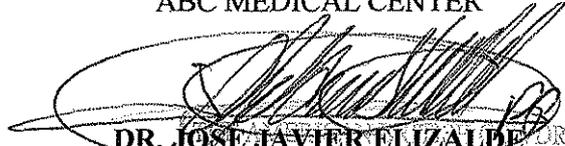
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
DIVISIÓN DE CURSOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
ABC MEDICAL CENTER

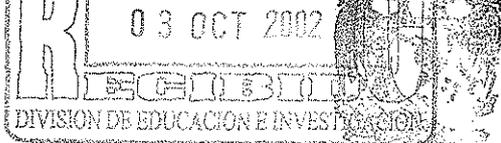
DR. CARLOS HURTADO REYES

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
ABC MEDICAL CENTER

DR. CESAR ZAMBADA ZAZUETA

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
ASESOR DE TESIS
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
ABC MEDICAL CENTER


DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ABC MEDICAL CENTER



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
T. N.

GRACIAS A :

Mis papas, Rogelio y Gludys, por ofrecerme su amor y apoyo incondicional, darme la oportunidad de ser alguien y estar conmigo en los momentos difíciles.

Mis hermanos, Ñaña, Nacho y Titi, por su constante motivación y estímulo, para que yo siguiera adelante sin darme por vencida.

Mis maestros, por transmitirme sus conocimientos y experiencias e impulsarme para seguir preparándome.

Mis compañeros, por permitirme convivir y compartir con ellos estos años de entrenamiento.

Y a ti Santiago, por creer en mí.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEORICO	3
Medicación pre-anestésica	
Agonista adrenérgico alfa 2	
Citrato de dexmedetomidina	
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y METODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

INTRODUCCION

El tratamiento anestésico de los pacientes inicia con la preparación psicológica y, en algunos casos se requiere la medicación preoperatoria. Debemos mantener presentes las acciones farmacológicas específicas cuando se administran estos fármacos antes de la cirugía y deben ajustarse a las necesidades de cada paciente.

El inicio del episodio anestésico, comienza con la visita preanestésica, donde debemos valorar el estado mental y físico del individuo, detectando las necesidades transoperatorias, ajustándose a las necesidades de cada paciente, facilitando de forma satisfactoria un acto quirúrgico sin percances.

Beecher afirmó que “los procedimientos empíricos que se establecieron firmemente con los hábitos de los buenos médicos tienen vida propia, por no decir inmortalidad propia” (1). Sostuvo así mismo que “el vínculo emocional de un anestesiólogo con su propio régimen es a menudo más obvio que su valoración objetiva de los efectos”(1, 2).

La literatura demuestra que no existe consenso acerca de la elección de medicación preoperatoria, como se demuestra que la tradición determinaba su empleo. Actualmente se ha visto favorecido y modificado con el mayor conocimiento de la farmacología de nuevos agentes para la protección neurovegetativa, lo que conlleva a un mejor equilibrio de la homeostasis del organismo y una disminución de los costos (3).

Otra razón que explica la falta de acuerdo es que varios medicamentos diferentes o combinaciones de fármacos pueden alcanzar los mismos objetivos. Sin embargo, existe un consenso general: prácticamente todos los pacientes deben entrar al quirófano solo después de aliviar la ansiedad y cumplir otros objetivos específicos mediante la preparación y medicación preoperatoria. Esto debe efectuarse sin una sedación excesiva que interfiera con la seguridad del paciente.

En los últimos años ha sido evidente el interés de las ramas relacionadas con la cirugía con respecto a los cambios que se presentan ante un estímulo quirúrgico, por esta razón se han revisado un sinnúmero de estudios e investigaciones, con el fin de descubrir nuevas intervenciones, capaces de

erradicar o limitar al mínimo estas respuestas y con ello limitar también los efectos colaterales asociados (1,3).

Por lo mismo se ha hecho uso de una gran cantidad de fármacos de diferentes características para lograr condiciones óptimas para nuestro paciente durante el pre-trans y post-operatorio, así como la realización de un evento quirúrgico sin percances. Por ejemplo, uno de los fármacos utilizados desde los años 60' son los agonista adrenérgicos alfa 2. Desde el primer reporte de la clonidina, las indicaciones de esta clase de droga han continuado en expansión. En Diciembre de 1999, la dexmedetomidina fue aprobada como el más reciente agente de este grupo, introducido en la práctica clínica como sedante de corto plazo -menor 24 hrs-(4).

Los agonistas adrenérgicos alfa 2 poseen muchos efectos benéficos, durante el período transoperatorio. Por ejemplo: decrementan el tono simpático, con atenuación de la respuesta neuroendocrina y hemodinámica durante la anestesia y cirugía; reduciendo los requerimientos de anestésicos y opiodes y causando sedación y analgesia.

El desarrollo de nuevos y más selectos agonistas adrenérgicos alfa 2 con menores efectos secundarios, nos puede ofrecer un nuevo concepto de administración pre-anestésica para anestesia y analgesia.

MARCO TEORICO.

MEDICACION PREANESTESICA.

El objetivo de la medicación preoperatoria depende de las características del paciente, el fármaco o combinación de medicamentos ideal para la preparación preoperatoria farmacológica es algo tan elusivo como la técnica anestésica ideal. Para eso deben considerarse la situación fisiológica y el estado físico del paciente, así como su edad, el procedimiento quirúrgico y su duración son también factores relevantes: ¿ es un procedimiento ambulatorio, electivo o de urgencia?

Los objetivos de la medicación preoperatoria en cada paciente influyen notablemente en el proceso de selección, por ejemplo: alivio de la ansiedad, sedación, amnesia, analgesia, disminución de las secreciones respiratorias, prevención de reacciones reflejas autónomas, reducción de volumen gástrico, efectos antieméticos, facilitación de la inducción anestésica y el que concierne a nuestro trabajo: “disminución de los requerimientos anestésicos” traduciéndose esto en menores costos (3,5).

La profilaxis contra reacciones alérgicas solamente se aplican a unos cuantos casos. Es mejor intentar la prevención de reflejos autónomos mediados por el nervio vago o el efecto antiemético justo antes de que se necesiten y no al momento de la medicación preoperatoria. Los medicamentos preoperatorios previenen las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de endorfinas beta que acompañan, en condiciones normales, a la reacción al estrés. (4,5)

Algunas personas no deben recibir fármacos depresores antes de la intervención. Ciertos pacientes en los extremos de la vida, con una reserva fisiológica pequeña y lesión encefálica o hipovolémica, tal vez empeoren, en lugar de beneficiarse, con los medicamentos suministrados antes de un procedimiento quirúrgico(3,4).

En cambio, las condiciones de otros individuos exigen alguna modalidad farmacológica para reducir la ansiedad, aumentar el pH del jugo gástrico, disminuir el volumen del líquido gástrico, proporcionar analgesia o secar las secreciones de la vía respiratoria para obtener una evolución peri operatoria más segura. En caso de cirugía electiva, el anestesiólogo deseara en la mayoría de los casos que el paciente entre al quirófano sin ansiedad y sedado, pero con

la capacidad de cooperar y despertar fácilmente. El sujeto no debe encontrarse demasiado obnubilado o mostrar cualquier otro efecto colateral de los fármacos preoperatorios. (5)

Como regla general, los fármacos orales deben suministrarse 60 a 90 minutos antes de la llegada a quirófano. Para obtener el efecto completo, las inyecciones intramusculares se aplican por lo menos 20 minutos antes, de preferencia entre 30 y 60 minutos antes de trasladar al paciente a la sala de operaciones. Debe hacerse lo necesario para que los medicamentos preoperatorios alcancen su efecto máximo antes de llegar al quirófano y no después de la inducción anestésica.

Las drogas de elección y las dosis utilizadas para la medicación preanestésica dependen de la cultura del paciente, estado físico, enfermedades preexistentes, tratamiento farmacológico y probable interacción medicamentosa, alergias, condiciones inmunológicas, así como tipo y duración de la cirugía. (6)

AGONISTAS ADRENERGICOS ALFA 2

Poco más de 20 millones de anestésicos generales en humanos incluyen el uso de alfa2 agonistas adrenérgicos. Farmacólogos moleculares han elucidado los mecanismos de acción de neurotransmisores y receptores de hormonas agonistas, incluyendo los alfa2 agonistas, los avances de estas disciplinas han podido ser aplicadas en la práctica anestésica.(7)

Flacke enumeró los posibles usos de estos fármacos en el futuro. Además del efecto reductor de la CAM y la ausencia de depresión respiratoria, las propiedades siguientes parecen de un valor peculiar para el anestesiólogo: (8)

- 1.- Son analgésicos potentes.
- 2.- Son sedantes y ansiolíticos.
- 3.- Son antisialogogos.
- 4.- Puede promover la estabilidad hemodinámica.
- 5.- Los reflejos homeostáticos permanecen intactos.
- 6.- Atenúan la rigidez por opió des.
- 7.- Sus acciones circulatorias pueden revertirse.
- 8.- Uso exitoso en el Síndrome de abstinencia.

Receptores adrenérgicos alfa.

Se ha demostrado la existencia de dos clases de receptores alfa, los alfa 1 y alfa 2. Esta clasificación se basa en su reacción a los antagonistas alfa yohimbina y prazosín. Este último es un antagonista más potente de los receptores alfa 1, mientras que los alfa 2 son más sensibles a la yohimbina.

Los receptores alfa 1 sirven como activadores postsinápticos del músculo liso vascular e intestinal, miocardio, así como de las glándulas endocrinas. Su activación produce aumento o disminución del tono, según el órgano efector. La respuesta en los vasos de resistencia y capacitancia es de constricción, efecto inotrópico positivo sobre tejido miocárdico, en tanto que en el tubo digestivo es de relajación.

El descubrimiento de los receptores adrenérgicos alfa presinápticos y su función en la modulación de la transmisión de noradrenalina generan el estímulo para la subdivisión de los receptores alfa en sus variantes 1 y 2.(9,10)

La clonación esquistosa de los genes para los receptores alfa 1 y alfa 2 proporcionó evidencia inequívoca de sus identidades y estructuras diferentes. Los receptores presinápticos alfa 1 no se han identificado y parecen limitarse a la membrana postsináptica. Los receptores alfa 2 se encuentran en las membranas presinápticas y postsinápticas de la unión neuroefectora adrenérgica.

Hace poco tiempo se hizo aparente que los receptores adrenérgicos alfa 2 pueden subdividirse aún más hasta en tres posibles subtipos o isoreceptores, basándose en su afinidad por los ligandos adrenoreceptores. De estos, el prototipo es alfa 2A, receptor de baja afinidad para el prazosín, pero de alta para oximetazolina, se encuentra en plaquetas humanas. El receptor alfa 2B, de baja afinidad para oximetazolina, pero de alta afinidad al prazosín, esta especialmente dispuesto en pulmón y corteza renal de ratas y el alfa 2C se encuentra presente en línea celular de riñón (7,9,10).

Los receptores alfa 2 pueden encontrarse en las vías colinérgicas y en las adrenérgicas. También son moduladores importantes de la actividad parasimpática. La investigación actual sugiere que la estimulación alfa 2 en las vías parasimpáticas participa en la modulación del reflejo barorreceptor (mayor sensibilidad), mediación vagal de la frecuencia cardiaca, bronco constricción y salivación (boca seca). Sin embargo, los receptores colinérgicos

también pueden encontrarse en las vías adrenérgicas; es por ello que los receptores muscarínicos y nicotínicos se encuentran en puntos presinápticos y postsinápticos, donde modulan la actividad simpática.

Maze especula, que la función del receptor postsináptico alfa 2 en el sistema nervioso central todavía no se describe, es probable que este sitio sea el mediador de características tan deseables para el anestesiólogo, como la sedación, ansio lisis, analgesia e hipnosis. (11)

La estimulación de los receptores presinápticos alfa 2 inhibe la producción de noradrenalina hacia la hendidura sináptica, por lo que sirve como mecanismo de retroalimentación negativa. (12) Los efectos centrales se relacionan principalmente con disminución de la eferencia simpática con aumento concomitante del estímulo para simpático, esto causa un descenso de la resistencia vascular sistémica, gasto cardiaco, estado inotrópico del miocardio y frecuencia cardiaca.

La noradrenalina actúa sobre ambos tipos de receptor alfa, no sólo activa la vasoconstricción en el músculo liso (receptores postsinápticos alfa 1 y alfa 2), sino que también estimula a los receptores presinápticos alfa 2 y suprime su propia liberación. La estimulación selectiva del receptor presináptico alfa 2 podría generar un descenso benéfico de la resistencia vascular periférica, desafortunadamente, la mayoría de los agonistas alfa 2 presinápticos también estimula a los receptores alfa 2 postsinápticos, por lo que provocan vasoconstricción. No obstante, el bloque de los receptores presinápticos alfa 2 interrumpe la inhibición normal de noradrenalina y produce vasoconstricción. La vasodilatación se obtiene con el bloqueo de los receptores postsinápticos alfa 1 y alfa 2 (7,11).

La forma en que median sus acciones estos receptores es a través de activación de nucleótidos de guanina uniéndose a proteínas reguladoras o proteína G. Al activarse la proteína G, ésta modula la actividad celular, por medio de segundos mensajeros (AMPC), modulando también la actividad de canales iones, entre ellos, los canales de potasio, calcio y cloro, dando como resultado la hiperpolarización de la membrana celular y suprimiendo la transmisión neuronal, así como la inhibición de la liberación de neurotransmisores (11,12).

Los receptores alfa 2 están distribuidos principalmente en núcleos motores dorsales del nervio vago y núcleo del tracto solitario, responsable de los

efectos de bradicardia e hipotensión. Otros sitios son tálamo y áreas límbicas, núcleos del hipotálamo paraventricular, peri ventricular y arcuato, células de la columna intermediolateral y sustancia gelatinosa en la médula espinal; receptores postsinápticos en el músculo arterial y venoso, mediando vasoconstricción, y en miocardio, mediando liberación de norepinefrina.(13)

CITRATO DE DEXMEDETOMIDINA.

La dexmetomidina se hizo disponible en el Centro Médico Universitario de Baylor en agosto del 2000. Entre el mes de agosto y a mediados de octubre de ese mismo año, el medicamento fue utilizado en 25 pacientes aproximadamente, su uso más común fue como suplemento anestésico en pacientes que fueron sometidos a procedimientos cardiacos. En esta población de pacientes, la dexmedetomidina sirvió como sedante y como agente analgésico como régimen anestésico. Cuando la dexmedetomidina se comenzó a utilizar al final de estos casos, los pacientes se mantenían sedados, en márgenes razonables y siendo posible la cooperación del paciente, especialmente durante su mantenimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Mecanismo de acción.

La dexmedetomidina, es un componente imidazólico, donde su elemento farmacológico activo es dextro isómero de medetomidina, siendo un agonista adrenérgico alfa 2 altamente específico y selectivo, su mecanismo de acción, es único, ya que difiere de los actuales agentes sedantes, incluyendo la misma clonidina.

La activación de los receptores en cerebro y médula espinal, inhibe la transmisión neuronal, causando hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. La respuesta a la activación de receptores en otras áreas, incluye decremento de la salivación, disminución de secreciones y disminución de la motilidad gastrointestinal; contracción vascular y músculo liso; inhibición de la liberación de renina, incremento de la filtración glomerular e incremento en la secreción de sodio y agua a nivel renal; disminución de la presión intraocular y decremento de la liberación de insulina por el páncreas (14).

En general, la activación presináptica de los receptores adrenérgicos alfa 2 inhibe la liberación de norepinefrina, terminal que propaga el signo de dolor. La activación postsináptica de estos mismo receptores en el Sistema Nervioso

Central inhibe la actividad simpática por lo que existe un decremento en la presión arterial y frecuencia cardíaca. Combinándose estos efectos, se produce analgesia, sedación y ansiólisis.

El mecanismo de acción analgésica de los agonistas adrenérgicos alfa 2 no ha sido bien dilucidado, en ambos sitios, tanto supraespinal como espinal, modulan la transmisión de signos nociceptivos en el Sistema Nervioso Central, aún estos receptores a nivel periférico, pueden mediar la antinocepción (15). La activación de la proteína G1 dependiente de los canales de potasio, da como resultado una hiperpolarización de la membrana, decrementando la tasa de excitabilidad celular en Sistema Nervioso Central. Este es considerado un mecanismo significativo de la inhibición neuronal de los agonistas adrenérgicos alfa 2 (16).

Con estos hallazgos, podemos tener como conclusión que el efecto sedante y de antinocepción de la dexmedetomidina es atribuible a la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa 2 en el locus caeruleus. Sin embargo, se ha demostrado en estudios que el subtipo de receptores adrenérgicos alfa 2A, son los responsables de las propiedades sedante y analgésicas de la dexmedetomidina (17).

Farmacocinética.

La dexmedetomidina está sometida a una biotransformación completa, a través de glucoronización directa y metabolizada por el citocromo P450, todo un proceso hepático, con una pequeña excreción renal sin cambios y heces. Los metabolitos productos de la biotransformación son excretados en orina (alrededor del 95%) y en heces (4%), no se conoce si estos poseen actividad intrínseca. El tiempo medio de eliminación es de 2 horas.

La dexmedetomidina muestra una cinética lineal, cuando es administrada en el rango de dosis recomendadas: 0.2 –0.7 mcg/kg/hr, por un tiempo no mayor a 24 horas. El volumen de distribución es de 118 L, y la fase de distribución rápida, con el tiempo medio de distribución es aproximadamente de 6 minutos (18).

La unión a proteínas de la dexmedetomidina es del 94%, con un desplazamiento de unión a proteínas al fentanil, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína, fármacos utilizados usualmente en anestesia y en Unidad de Cuidados Intensivos. No hay diferencias significativas en la farmacocinética

del medicamento en relación a la edad y sexo, aún en pacientes ancianos y la actividad farmacocinética de la dexmedetomidina no se ve modificada en pacientes con falla renal. Esto es, sin embargo, teóricamente una posibilidad, ya que la acumulación de metabolitos productos de la biotransformación, no han sido aún estudiados, esto es una gran posibilidad, debido al alto grado de depuración renal de estos metabolitos.

Toxicología.

El efecto teratogénico de la dexmedetomidina no ha sido adecuadamente estudiado, pero el fármaco atraviesa la barrera placentaria y puede ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo para el feto. No hay estudios que hayan sido realizados en niños.

Los efectos adversos de la dexmedetomidina incluyen hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fibrilación auricular e hipoxia. La sobredosis puede causar bloqueo aurículo-ventricular de primer y segundo grado(19).

Efectos Preoperatorios.

Debido a que la dexmedetomidina, un agonista adrenérgico alfa 2 altamente selectivo, posee propiedades sedantes, anestésicas y efecto analgésico, así como un potente simpático lítico (20,21). Estas propiedades lo hacen el medicamento ideal para medicación preanestésica en pacientes susceptibles a estrés preoperatorio y transoperatorio.

La clonidina ha sido utilizada durante mucho tiempo, atenuando la activación simpática, durante la inducción anestésica y proveer mayor estabilidad hemodinámica. Se ha visto que la dexmedetomidina, tiene los mismos efectos benéficos.

Otro de los beneficios de los agonistas adrenérgicos alfa 2 como medicación preanestésica, es la habilidad de potenciar la acción anestésica de otros agentes y reducir los requerimientos anestésicos durante la cirugía, tanto de agentes intravenosos, halogenados y relajante muscular. Venn demostró la disminución de requerimientos de alfentanil tras la administración de dexmedetomidina para sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos (22). En otro estudio, realizado en el Reino Unido, se observó resultados similares,

dónde con una dosis de dexmedetomidina de 0.63 microgramos por kilogramo, causa una reducción en la concentración y dosis de propofol requerida, para producir pérdida de la consciencia (23).

También se conoce el efecto que tiene sobre otros inductores, como el tiopental, en donde, tras la administración de dexmedetomidina, disminuyeron los requerimientos de tiopental en un 17% en el grupo que recibió una dosis baja, y 30% en el grupo que recibió una dosis alta (24).

El decremento de los requerimientos para la inducción y mantenimiento con agentes anestésicos, puede dar como resultado una rápida emergencia anestésica, aunque esta posibilidad no ha sido todavía bien estudiada.

En cuanto al efecto sobre halogenados, el primer reporte de la reducción de los requerimientos de isoflurano en humanos, con el uso de dexmedetomidina fue en 1991(25) y en 1997 se realizó otro estudio semejante en cirugía ortopédica, confirmándose la reducción de los requerimientos de isoflurano, así como la estabilidad hemodinámica durante el preoperatorio y transoperatorio (26).

Aho et al mostraron una reducción del 25% en la concentración de mantenimiento de isoflurano con dexmedetomidina. Khan et al y Antaaa R encontraron reducción del 35 y 50% de requerimientos de isoflurano tratados con bajas y altas dosis de dexmedetomidina como medicación preanestésica (27,28).

También existen reportes de disminución del CAM del sevoflurano 1.78% a una concentración 0.3 ng/ml de dexmedetomidina, y de 1.51% a una concentración de 0.6 ng/ml. En conclusión, a una concentración de 0.7 ng/ml de dexmedetomidina existe una reducción del 17% de sevoflurano (29,30,31,32).

Una de las tantas características de la dexmedetomidina, es la reducción también de los requerimientos de relajante muscular. En un estudio realizado en la Universidad de San Francisco, se valoró el efecto de la dexmedetomidina sobre el bloqueo neuromuscular y hemodinamia durante anestesia con propofol y alfentanil. Se encontró una disminución de los requerimientos de infusión de rocuronio, durante la administración de dexmedetomidina en infusión (33).

Por lo que podemos ver, son muchas las propiedades de este medicamento, agregándose la disminución del consumo de oxígeno, disminución de la

concentración plasmática de norepinefrina y todas las demás antes mencionadas, como sedante y analgésico, sin compromiso cardiorrespiratorio.

La aplicación sucesiva de agonistas adrenérgicos alfa 2 en pacientes en los extremos de la vida, todavía no ha sido bien establecida. Aparentemente, en la población de pacientes geriátricos, ha sido de mucho beneficio por el efecto simpático lítico de la droga, ya que este grupo de pacientes es de considerarse la incidencia de enfermedad coronaria e hipertensión(34).

Uno de los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos alfa 2 es la presencia de bradicardia e hipotensión severa (35). La bradicardia puede manejarse profilácticamente con cualquier agente anticolinérgico (atropina o glucopirrolato), aunque el incremento de la frecuencia cardiaca es significativamente menor, tanto en adultos como en niños. Contrariamente, la hipotensión responde de una forma exagerada al tratamiento con efedrina.

En conclusión, el uso de los agonistas adrenérgicos alfa 2, sólo o en combinación, se ha convertido en una opción en anestesia. La cantidad de efectos benéficos de este tipo de medicamentos, ha justificado la realización entusiasta de más estudios clínicos.

La promesa inicial de esta clase de agentes, ahora se ha convertido en el desarrollo de componentes más específicamente selectivos. En las próximas décadas, se continuará la búsqueda con la introducción clínica de agonistas adrenérgicos alfa 2 de segunda generación, como la dexmedetomidina, motivo de este estudio, conociéndose su selectividad, especificidad y alta eficacia.

Este nuevo componente, puede ayudarnos a definir, de manera más precisa, la utilidad clínica de esta interesante clase de medicamentos para anestesia general.

JUSTIFICACION.

Actualmente conocemos, que el paciente al ser sometido a un procedimiento quirúrgico, se produce una serie de cambios a nivel endocrino, metabólico, hemodinámico y mental.

Estas modificaciones, pueden llegar a ser limitados por una gran gamma de intervenciones, dentro de las que se incluyen la visita pre-anestésica, y fármacos capaces de disminuir la respuesta a los múltiples estímulos que el paciente esta sujeto.

Hoy en día, con el advenimiento de nuevos fármacos, enfocados al uso de medicación preanestésica, cuentan con una variedad de propiedades benéficas para nuestro paciente, como: atenuar la respuesta simpático-adrenal inducida por el estrés, abatir la ansiedad, efecto sedante, efecto analgésico y reducir los requerimientos de anestésicos de uso transoperatorio.

Por lo que, la búsqueda incansable de nuevas alternativas farmacológicas que brinden al paciente estabilidad hemodinámica e inhibición de estimulación simpática nociva durante la cirugía, sin producir efectos colaterales deberá ser permanentemente nuestra meta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.

1.- Demostrar la utilidad de la dexmedetomidina por vía endovenosa, como medicación preanestésica, a dosis de 0.5 mcg/kg, para reducir los requerimientos de narcótico en infusión, durante el transoperatorio, en cirugía general.

2.- Determinar si el uso de dexmedetomidina por vía endovenosa a dosis de 0.5 mcg/kg como medicación preanestésica, brinda al paciente estabilidad hemodinámica y disminución de la respuesta adrenérgica, valorándose tensión arterial y frecuencia cardíaca, durante el transoperatorio.

MATERIALES Y METODOS.

Se estudiaron a 40 pacientes de ambos sexos, con estado físico I y II según la American Society of Anesthesiologist (ASA), programados para cirugía general electiva, tanto hospitalizados como ambulatorios, de 18 a 60 años de edad.

Es un ensayo clínico aleatorizado, de tipo prospectivo, longitudinal y comparativo realizado en el Departamento de Anestesiología del Centro Médico ABC, y con el consentimiento del Departamento de Enseñanza e Investigación.

Se llevó a cabo una visita preanestésica a cada uno de los pacientes así como autorización, explicándose en que consistiría el procedimiento quirúrgico y anestésico, se aclararon dudas del paciente y familiares. Se indicó no administrar medicamentos, hasta su llegada al área de preanestesia.

Para el Grupo I, se incluyeron a 20 pacientes, quienes previa canalización de vena periférica, se les administró dexmedetomidina a dosis de 0.5 mcg/kg de peso por vía endovenosa, diluido en 100 ml de solución fisiológica al 0.9%, en un lapso de 30 minutos. En el Grupo II, incluyéndose también a 20 pacientes, no recibieron medicación preanestésica.

Todos los pacientes recibieron bloqueadores H2 y omeprazol vía endovenosa, previa a la inducción anestésica.

Al ingresar el paciente a quirófano, se toman valores basales de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de O₂ con monitor AS/3000 Datex/Ohmeda.

La inducción anestésica se lleva cabo con fentanil a 2-5 mcgs/kg, propofol a 2 mg/kg y bromuro de rocuronio a 0.5 mg/kg vía endovenosa.

Se monitoriza tensión arterial no invasiva, tensión arterial media, frecuencia cardíaca, SpO₂, COET, electrocardiografía y CAM de halogenado durante la intubación endotraqueal y cada 5 minutos hasta al finalizar el evento quirúrgico.

El mantenimiento anestésico con FiO₂ al 100%, es a base de infusión de fentanil en un rango de 2 a 5 mcg/kg/hr, así como sevoflurano en un rango de 1.5 a 2V% y bromuro de rocuronio según la respuesta al TOF, dependiendo de las necesidades anestésicas de cada uno de los pacientes.

La infusión de fentanil, se inició en ambos grupos a 5 mcgs/kg/hr, y se fue disminuyendo de acuerdo a comportamiento hemodinámico (TAM límite inferior de 60 mmHg y frecuencia cardiaca límite inferior de 50 lat/min) con una infusión mínima de 2 mcgs/kg/hr, así como aumento de la infusión límite de 5 mcgs/kg/hr, en caso de un TAM mayor de 90 mmHg y frecuencia cardiaca mayor de 100 lat/min.

Se excluyeron pacientes con déficit volémico, enfermedad cardiovascular (Bloqueo AV, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular), bradicardia severa, así como antecedente de alergia a agonistas alfa 2 adrenérgicos.

Por lo tanto, la valoración del paciente inició desde los datos hemodinámicos basales (TANI y FC) posterior a la administración de dexmedetomidina, como durante el transoperatorio, así como los requerimientos de fentanil durante la cirugía.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva. La diferencia de los requerimientos de fentanil fue contrastada por la Prueba de la Mediana, y las constantes hemodinámicas por medio de la Prueba t de Student no pareada, considerándose como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio a 40 pacientes ASA I y II, del cual 20 pacientes corresponden al Grupo I (Medicación pre-anestésica con dexmedetomidina) y 20 pacientes corresponden al Grupo II (sin medicación pre-anestésica) con las siguientes características demográficas, no existiendo significado estadísticamente hablando (Tabla 1).

DATOS DEMOGRAFICOS.

	Grupo I	Grupo II
Sexo:		
Femenino	12 (60%)	12 (60%)
Masculino	8 (40%)	8 (40%)
Edad	36 años	43 años
Peso	70 kg	67 kg

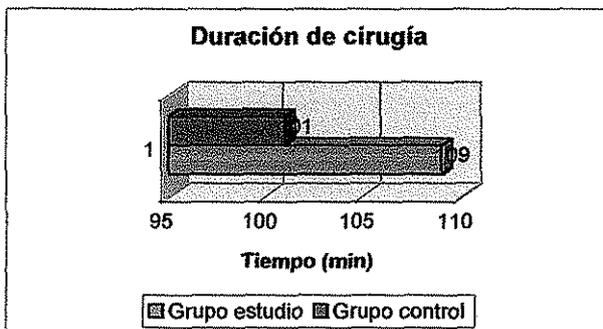
Tabla 1

P NS

CLASIFICACION DE ASA.

	Grupo I	Grupo II
ASA		
I	14(70%)	15(75%)
II	6(30%)	5 (25%)

El tiempo promedio de la duración de cirugía se muestra en la gráfica siguiente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.



Gráfica No.1

p NS

La dosis utilizada de dexmedetomidina en el grupo estudio fue de 35mcgs+-9 mcgs.

En cuanto a las dosis administradas de fármacos para la inducción anestésica, se muestran en la Tabla 2, no existiendo diferencias significativas.

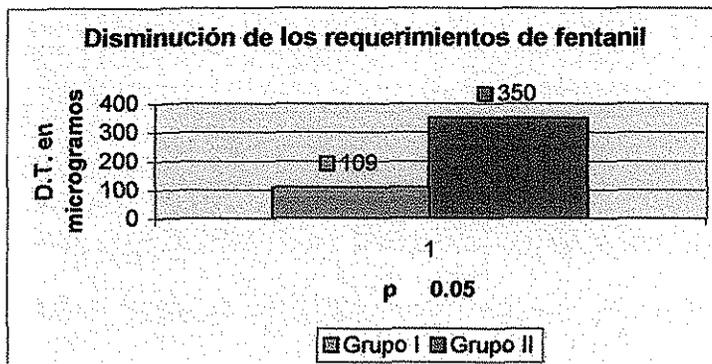
DOSIS ADMINISTRADAS EN INDUCCIÓN ANESTESICA

	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Fentanil	131+-31	150+-15	NS
Propofol	112+-30	130+-25	NS
Rocuronio	30+-3	30+-5	NS

Tabla No. 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

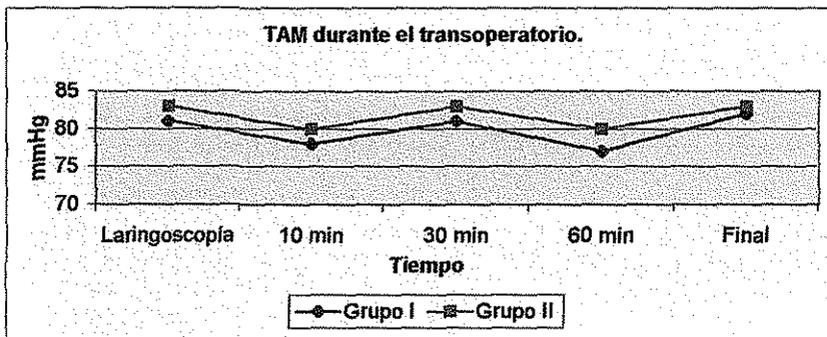
La dosis total administrada de fentanil, se muestra en la gráfica no.1, donde observamos que el Grupo I, la dosis total de fentanil fue de 192 ± 82 , y en el grupo control de 350 ± 57 ($p < 0.05$), siendo esta disminución del 32%.



Gráfica No. 2

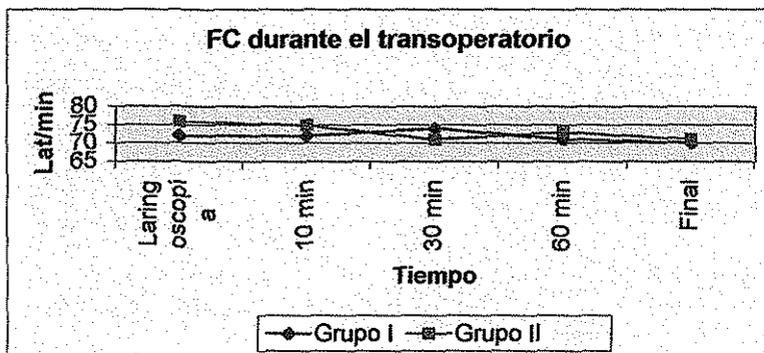
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El comportamiento hemodinámico de los pacientes, considerando la Tensión arterial medial y frecuencia cardiaca, se muestra a continuación.



Gráfica No. 3

p NS



Gráfica No. 4

p NS

Como podemos ver, las diferencias de tensión arterial media y frecuencia cardiaca no fueron importantes, por lo tanto, sin significado estadístico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN.

El presente ensayo demostró la eficacia de la dexmedetomidina como reductor de los requerimientos de fentanil durante el transoperatorio. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio coinciden con lo demostrado por el Dr. Scheinin, donde comprobó el efecto de la dexmedetomidina a dosis de 0.6 mcg/kg de peso como medicación pre-anestésica, atenuando la respuesta adrenérgica a la intubación orotraqueal y la reducción de las necesidades de fentanil, siendo del 38%, similar al resultado obtenido en nuestro estudio del 32% de reducción de opiáceo (36).

Así también, el Dr. Jalonen Hynynen y el Dr. Kuitunen, demostraron que en pacientes sometidos a Bypass aorto-coronario, utilizando dexmedetomidina en infusión inicial de 50 ng/kg de peso 30 minutos previo a la inducción anestésica, para posteriormente mantenerlo a una dosis de 7 ng/kg/min, reduce de manera significativa los requerimientos de fentanil en un 46% (37). Esta diferencia significativa encontrada con estos autores en el porcentaje de reducción de fentanil, es debida muy probablemente a la administración de una dosis de impregnación para posteriormente continuar con dosis de mantenimiento en infusión, permitiendo así una concentración plasmática constante y una disminución de requerimientos de opiáceo más marcada.

Aunque el grupo de pacientes y el tipo de cirugía difiere de los incluidos en nuestro estudio, el efecto de la dexmedetomidina como reductor de los requerimientos de narcótico, son evidentes.

El Dr. Nakagawa y colaboradores sugirieron que el mecanismo de los agonistas adrenérgicos alfa 2 involucra la modulación de la nocicepción a nivel espinal en el sistema noradrenérgico (38).

Esto quedó todavía más claro, cuando se comprobó la presencia de receptores adrenérgicos alfa 2 a nivel de neuronas del Asta Posterior, mediando la liberación de componentes opiáceos endógenos. Por lo que el uso de los agonistas adrenérgicos alfa 2 puede ofrecernos interesantes ventajas; además de sus efectos analgésicos ya antes mencionados y la posibilidad de reducir los requerimientos de opiáceos en el transoperatorio.

Cabe mencionar la características hemodinámica que se observan durante la administración de dexmedetomidina. Se conoce el incremento transitorio en la tensión arterial al inicio posterior a su aplicación, para posteriormente observarse decremento de ésta y de la frecuencia cardiaca de un 23% y 18% respectivamente (39). Sin embargo, de acuerdo a nuestro estudio, los cambios hemodinámicos, no tuvieron significado estadístico entre los dos grupos, en el transoperatorio. Probablemente esto sea debido a las pequeñas dosis de dexmedetomidina utilizadas, ya que según la literatura estos cambios en la tensión arterial y frecuencia cardiaca, son observadas a partir de 1 mcg/kg de peso (40,41).

Considerando las ventajas con la administración de la dexmedetomidina como coadyuvante y conociendo su tiempo corto de eliminación de 2 hrs, podría ser una alternativa en Cirugía de Corta Estancia, ya que ha demostrado disminuir los requerimientos de narcóticos y otro tipo de fármacos como hipnóticos, halogenados y relajantes musculares, ofreciéndonos un rango de seguridad. Esta característica observada con la dexmedetomidina, es motivo de tema para la realización de futuros estudios.

Por lo que el uso de agonistas adrenérgicos alfa 2, puede ser una alternativa atractiva de uso anestésico, como agente adjunto, por la estabilidad hemodinámica que ofrece, el efecto sedante y el ahorro de anestésicos de uso común.

Lo más importante de este ensayo, es considerarlo como una opción más de uso anestésico y tener en cuenta que es crucial la selección apropiada del paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

La administración de dexmedetomidina como medicación pre-anestésica a dosis de 0.5 mcg/kg de peso, disminuyó los requerimientos de fentanil en infusión en un 32% durante el transoperatorio, en cirugía general electiva.

Esta misma dosis de dexmedetomidina ofreció estabilidad hemodinámica, y disminución de la respuesta adrenérgica, teniendo como marcadores indirectos la tensión arterial y la frecuencia cardiaca durante el transoperatorio.

Con la dosis de 0.5 mcg/kg de peso, no se observó incidencia de bradicardia e hipotensión, siendo los principales efectos colaterales de la administración de dexmedetomidina por vía endovenosa.

Una vez más el uso de los agonistas adrenérgicos alfa 2, debe ser sólo considerada como una opción más o alternativa lógica de uso anestésico, según los requerimientos o necesidades de nuestro paciente, y haciendo uso siempre de nuestro prudente criterio médico.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Beecher HK: Preanesthetic medication. *JAMA* 157: 242, 1955.
- 2) Lyons SM, Elarke RSS, Vulgaraki K: The premedication of cardiac surgery patients. *Anaesthesiology* 30: 459, 1975
- 3) Barash, et al, Vol. II, Pág. 620.
- 4) Walsh J, Puig MM, Lovitz AM, Laatikainen, et al: Premedication abolishes the increase in plasma beta endorphin observed in the immediate preoperative period. *Anesthesiology* 66: 402, 1987.
- 5) Pippingskold A, Lehtinen AM, Laatikainen et al. The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma beta endorphin, ACTH and pre-operative anxiety. *Acta Anesthesiology Scand* 35: 175, 1991.
- 6) Kanto J, watanabe H, Namiki A, Pharmacological premedication for anesthesia. *Acta Anesthesiolo Scand* 1996; 40: 982-990.
- 7) Maze m, Traquilli W. Alpha 2-adrenoceptor agonist: Defining role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991 Mar; 74 (3): 581-605.
- 8) Muzi M, Goff DR, Kampine JP et al: Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 77: 864, 1992.
- 9) Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Alpha adrenergic receptor subtypes. *N England J Med* 302: 1390, 1980.
- 10) Berthelesen S, Pettinger WA: A functional basis for classification of alpha adrenergic receptor. *Life Sci* 21: 595, 1997.
- 11) Maze A, Scheinin M: Molecular pharmacology of alpha 2-adrenergic receptor. *Anesth Pharmacol Rev* 1: 233, 1993.
- 12) Langer SZ: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 23: 1793, 1974.
- 13) Aantta R, Scheinin M. Alpha 2- adrenergic agents in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 433-448.
- 14) Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1990; 73: 919-922.
- 15) Nakamura M, Ferreira SH. Pheripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 1997; 122: 1339-1344.
- 16) Birnbaumer L, Abramowitz J, Brown AM. Receptor-effector coupling by G proteins. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1031: 163-224.

- 17) Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha 2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1339-1344.
- 18) Abbott Laboratories. Precedex. Dexmedetomidine hydrochloride injection prescribing information. Abbott Laboratories, USA, 2000.
- 19) Aho m, erkola O, Kallio A. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with antipamezole. *J Clin Anesth* 1993; 5: 194-203.
- 20) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-394.
- 21) Dtsch TW. Clinical comparison of preanesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidina in domestic sheep. 2001Oct; 108 (10): 409-3.
- 22) Hall JE, Uhrich TD, Barney JA. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusion. *Anesth Analg* 2000 Mar; 90 (3): 699-705.
- 23) Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the Intensive Care Unit: patient and clinician perception. *Br J Anaesth* 2001 Nov; 87 (5): 677-8.
- 24) Peden CJ, Cloote AH, Stranford N. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patient receiving alfentanil. *Anesthesiology* 2001 May; 56 (5): 408-13.
- 25) Buhner M, Mappes A, Lauber R, et al. Dexmedetomidine decrease thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 1216-1227.
- 26) Khan ZP, Munday IT, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers I: Pharmacodynamics and pharmacokinetics interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-380.
- 27) Lawrence CJ, De Lawges. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamia stability. *Anaesthesia* 1997 Aug; 52 (8). 736-44.
- 28) Aho M, Lehtinem AM, Erkola O, Kallio A. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requeriments in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.

- 29) Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997 May; 86 (5); 10055-60.
- 30) Fragen RJ, Fitzgerald PC, Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999 Sep; 11(6): 466-70.
- 31) *Anesthesiology* Vol 89 Supplement. Septem 1998, p 134 A.
- 32) Bloor BC, Wards DS, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamics changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-1142.
- 33) Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in humans volunteers. *Anesth Analg* 1999 Mar; 88 (3): 633-9.
- 34) Kumar A, Bose S, Phattacarya A, et al. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 36: 159-164.
- 35) Aantaa RE, Kanto J, Scheinan H. Intramuscular dexmedetomidine, a novel, alfa 2-adrenoceptor agonista, as premedication for minor gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998, 35: 283-288.
- 36) Scheinin b, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuate sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need of thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-131.
- 37) Jalonen J, Hynynen, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 86 (2): 33-40, 1999.
- 38) Nakagawa I, Omote K, Kitahata LM, et al. Serotonergic mediation of spinal analgesia and interaction with noradrenergic systems. *Anesthesiology* 1990; 73: 112-118.
- 39) Bloor BC, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 77 (6): 1134-42, 1998.
- 40) Ghignone M, Quintin L, Duke PC, et al. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
- 41) Fleetwood-Walker SM, et al. An alpha 2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horns neurons. *Brain Res* 2000; 334: 234-254.