

11224
39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.

"SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA DEXMETDETOMIDINA EN POSTOPERADOS DE CIRUGIA DE CORAZON:"

POR EL:

DR. MARIO ALFREDO TORREBLANCA MARIN

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

"MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO"

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ

PROFESOR ADJUNTO: DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SANCHEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2003

1 3



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

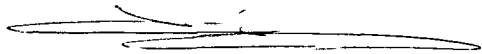
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

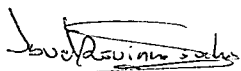
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

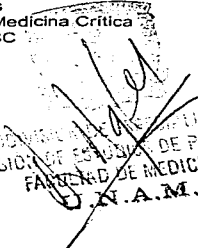
**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**


DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Titular del Curso de Especialización
En Medicina del enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M




DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZALEZ
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M


DRA. JANET S. AGUIRRE SANCHEZ
Asesor de Tesis
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica
Centro Médico ABC


SUBSECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIAS

- A Dios por darme la oportunidad de servirles a mis semejantes y por la fuerza para continuar aun en la adversidad.
- A mis Padres Alfredo y Laura por que a pesar de mis errores y debilidades siempre han sabido apoyarme y conducirme por un buen camino hasta el día de hoy.
- A mi esposa Claudia, por que a pesar de los pesares siempre ha estado a mi lado y ha comprendido lo incompresible y ha tolerado lo intolerable.
- A mi hijo Mario Jesús que ha sido la energía de mis días y el estímulo para seguir adelante.
- A mis hermanos, Angélica, Thomas Enrique, Carlos y Alfredo por estar a mi lado siempre.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Jesús Martínez Sánchez, por su ejemplo, por su amistad, por su trayectoria y por haberme dado la oportunidad de pertenecer a esta excelente Terapia.
- A los Doctores: José Javier Elizalde por su ejemplo, Al Dr. Juvenal Franco por su paciencia, Don de Gente por su ejemplo día a día y estímulo de ser mejor cada día; A la Dra. Aguirre por su dedicación compromiso y presión para lograr este resultado. Así como al Dr. Manuel Poblano por su ejemplo, Dr. Gustavo Sánchez por su entusiasmo, Al Dr. Eduardo Zinker y Dr. Samuel Gaxiola por su amistad.
- A mis compañeros en particular A Roberto García por ejemplo, Paul Cerda por su amistad y a todos y cada uno de los cuales aprendí mucho en los 3 años.
- Al personal de enfermería con quien conviví a diario y que me dieron la oportunidad de ser su amigo y compañero en momentos difíciles y en momentos alegría.
- A mis pacientes que gracias a ellos he aprendido todos los días y a quien dedico este trabajo. Gracias...

**“SEGURIDAD Y EFICACIA DE
LA DEXMEDETOMIDINA EN POSTOPERADOS DE
CIRUGIA DE CORAZON”**

INDICE

	Página No.
Introducción	1
Objetivos	15
Justificación	16
Material y métodos	17
Resultados	21
Discusión	29
Conclusiones	32
Bibliografía	33

Introducción

La cirugía cardíaca en las últimas décadas ha sido enfocada a la protección miocárdica. La mayor complejidad y agresividad del tratamiento incide sobre el postoperatorio lo cual requiere un monitoreo intensivo de las constantes vitales y un soporte hemodinámico y respiratorio.

En la década de los 50's inició la cirugía cardíaca actual, con la posibilidad de detener el latido cardíaco y mantener la circulación y la oxigenación mediante una bomba con sistema de oxigenación extracorpórea (CEC).¹

Los pacientes sometidos a CEC requieren de monitorización invasiva (presión arterial, presión de aurícula derecha o catéter de flotación). Existen diversos factores que alteran la hemodinamia de estos pacientes aún sin complicaciones cardiovasculares derivadas de la cirugía, los cuales son:

- La hipotermia sistémica asociada a flujos bajos que llevan a vasoconstricción de lechos vasculares con hipoperfusión tisular en donde el flujo no pulsátil durante la CEC conduce a menor liberación basal de Oxido Nítrico (NO) del endotelio vascular, predominando el tono vasopresor sobre el vasodilatador.
- La cardioplejia produce disminución global de la contractilidad y disminución de la distensibilidad ventricular.
- La reperfusión produce liberación de mediadores y radicales libres de oxígeno con efecto cardiotóxico.
- La agresión quirúrgica provoca respuesta inflamatoria sistémica.

- El estado de volemia, caracterizado por volumen circulante efectivo bajo secundario al uso de diuréticos.

El daño miocárdico ocurre por dos mecanismos básicos: hipoxemia e isquemia. El primero se puede presentar en la disfunción de la bomba de oxigenación o por una excesiva hemodilución y la isquemia durante el pinzamiento aórtico, ya que existe una privación del flujo coronario; aquí son importantes las medidas que maximizan la producción de fosfatos de alta energía, minimizando la utilización de los mismos, mediante la acumulación de calcio intracelular que previene el desarrollo de contractura isquémica y necrosis miocárdica.²

La acumulación de substratos de alta energía se consigue manipulando las vías de síntesis de los nucleótidos de adenina y la minimización en la utilización de energía se consigue favoreciendo la hipotermia, la cardioplejia y el bloqueo beta adrenérgico. La acumulación de calcio se logra con los bloqueadores de los canales de calcio.

Después de la CEC al haber una adecuada protección miocárdica, el corazón bien protegido al reperfundirse este, debe latir. En la reperusión es donde la mayoría de los pacientes pueden presentar alteraciones anatómicas, eléctricas, bioquímicas y mecánicas, sin embargo la mayoría de estas se normalizan con el tiempo y con mínimas intervenciones, pero en los pacientes vulnerables ó con períodos prolongados de isquemia o inadecuada protección miocárdica el daño se puede extender.

El manejo del postoperatorio incluye distintos tipos de monitorización en la unidad de cuidados intensivos: presión arterial y electrocardiograma continuo

durante el traslado y se recomienda la medición del gasto cardíaco, de la saturación arterial, de la saturación venosa mixta y presiones pulmonares.³

La recuperación en el postoperatorio temprano depende de las características específicas de la cirugía, así como del tiempo de anestesia y de las dosis altas de narcóticos, del bypass cardiopulmonar (BCP), de la hipotermia sistémica y del pinzamiento de la aorta, ya que pueden condicionar isquemia miocárdica generalizada.

El período crítico de la recuperación se da dentro de las primeras 24 hrs. durante el cual se restablece la hemodinámica y se retira el soporte inotrópico así como la progresión de la ventilación mecánica y la extubación. Las nuevas técnicas permiten una mínima agresión quirúrgica con menor invasión y extubación precoz (8-12 hrs.), a demás de menores complicaciones neurológicas, hemodinámicas, lo cual se traduce en una rápida recuperación.

El BCP se asocia con un escape capilar difuso que conduce a la acumulación de líquido en el espacio intersticial, la magnitud y duración de este es directamente proporcional a la duración de BCP (1l/m² sc /hr. de BCP), la fuga capilar puede persistir más de 24 hrs. Por lo general los pacientes presentan diuresis abundante en las primeras horas del postoperatorio, que debe de corregirse con un adecuado aporte de líquidos y reposición simultanea de potasio.

En cuanto a las complicaciones hemodinámicas se puede presentar un síndrome de bajo gasto. Todos los pacientes sometidos a CEC tienen un grado de disfunción miocárdica secundaria. El espectro clínico va desde el aturdimiento del

miocardio reversible sin tratamiento específico, hasta el choque cardiogénico que requiere asistencia mecánica circulatoria.⁴

Se define al síndrome de bajo gasto con un índice cardíaco < 2.5 lts./min/m², con hipotensión < 65 mmHg, presión capilar pulmonar (PCP) < 18 cmH₂O, oliguria < 1 ml/Kg./hr., con signos de mala perfusión cerebral y periférica. Cuando por medio de apoyo farmacológico y mecánico no es posible conseguir una adecuada función cardíaca, es necesario sustituirla por dispositivos de asistencia circulatoria, mientras se resuelven las causas que dieron lugar al fallo. Estos dispositivos pueden mantener la vida por meses de forma ambulatoria con una discreta incidencia de complicaciones y en situación funcional aceptable.⁵

Para dar un tratamiento efectivo en el síndrome de bajo gasto es necesario conocer que los determinantes de la función cardíaca en el postoperatorio de la CEC son la precarga, poscarga y la contractilidad, por lo que es necesario su estudio con ayuda del monitoreo invasivo, ya sea con la medición de la presión arterial, la presión venosa central, las presiones de la arteria pulmonar, gasto cardíaco y la saturación venosa mixta, quienes funcionaron como guía terapéutica. En el manejo hemodinámico el objetivo es incrementar el volumen minuto cardíaco para mantener niveles de adecuada perfusión tisular con el menor consumo de oxígeno posible.

Es frecuente que los pacientes al salir de CEC requieran de apoyo inotrópico o vasoactivos.⁶

El tratamiento del bajo gasto cardíaco debe seguir una línea lógica donde se atienda primero a las causas más frecuentes y las más agresivas:

1. Descartar las causas reversibles quirúrgicas (taponamiento cardíaco, disfunción protésica precoz o neumotórax a tensión).
2. Optimización de la frecuencia cardíaca, mediante la estimulación eléctrica auricular o secuencial por los electrodos epicárdicos, tratando de mantener un ritmo sinusal, ya que la pérdida de la contracción auricular implica un descenso en el 30% del volumen minuto cardíaco.
3. Optimización de la precarga mediante la expansión de volumen con coloides, y al existir $Hb < 9 \text{ g/dl}$ ó $Hto < 25 \%$ o evidencia de sangrado se debe transfundir paquete globular.
4. Reducción de la postcarga utilizando vasodilatadores hasta una presión arterial media que asegure una adecuada perfusión torácica.
5. Uso de drogas vasoactivas dependiendo de los parámetros específicos hemodinámicos de cada paciente.
6. Si con las medidas anteriores no existe respuesta se debe valorar el uso del balón de contrapulsación intra-aórtico (BIAC), y de persistir el bajo gasto sugerir un dispositivo de asistencia ventricular circulatorio.

El soporte circulatorio farmacológico puede realizarse con el empleo de inotrópicos o vasodilatadores, los cuales mejoran la función cardíaca. Catecolaminas, Dopamina, Dobutamina, Dopexamina, Isoproterenol, Adrenalina, Noradrenalina, además del uso de otros agentes complementarios como son Calcio, Amiodarona, Amrinona, Enoximona.

El soporte circulatorio no farmacológico incluye: BIAC y está indicado en:

1. Choque cardiogénico refractario a tratamiento farmacológico.

2. Asistencia en el retiro de la CEC.
3. Previo a la cirugía en pacientes con alto riesgo de depresión de la función ventricular, arritmias o angor.
4. En el síndrome de bajo gasto como complicación del postoperatorio de la CEC.
5. En presencia de datos de isquemia miocárdica aún sin datos de bajo gasto, arritmias ventriculares o cambios significativos del ST.
6. En el manejo de la angina inestable con tratamiento farmacológico ineficaz y con indicación quirúrgica.

Los dispositivos de asistencia circulatoria son artefactos capaces de bombear la sangre substituyendo la función del ventrículo, y está indicado cuando las medidas convencionales fallan incluyendo el BIAC, y tomando los criterios clásicos de Norman: Índice Cardíaco < 1.8 l/min/m²; presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión aurícula izquierda o derecha < 20 mmHg, resistencias sistémicas elevadas > 2100 dinas/cm².

Estos dispositivos son univentricular o biventricular, y puede ser parcial o total. Existen más de 20 dispositivos: soporte cardiopulmonar percutanea, sistemas de resucitación aguda, bombas centrífugas externas, bombas pulsátiles externas "Biomed BCMá", bombas pulsátiles implantables heterotrópicas "Novacorá", Corazón artificial Total "Jarvik 7".

Además, puede existir hipertensión arterial en el postoperatorio de pacientes que utilizaron CEC, y está asociada junto con la taquicardia a la restauración de la estabilidad hemodinámica, y que son consecuencia de la descarga adrenérgica

(catecolaminas endógenas con aumento de la reactividad vascular). Las medidas terapéuticas para su control son:

1. Analgesia adecuada.
2. Adecuada volemia y uso racional de catecolaminas.
3. Administración de captopril o calcio antagonistas.
4. Betabloqueadores intravenosos.
5. Nitroglicerina; nitroprusiato.

Cuando existe la hipertensión pulmonar severa agrega una gran morbi-mortalidad a la cirugía cardíaca, se asocia frecuentemente a valvulopatía mitral así como a cardiopatía congénita, y fallo ventricular derecho, con problemas respiratorios crónicos, y que deriva en falla congestiva derecha. Dentro de su manejo debe evitarse la hipoxemia, hipercapnia, acidosis respiratoria, y se debe optimizar la precarga al ventrículo derecho, así como el empleo de vasodilatadores pulmonares: (milrinona, isoproterenol, dobutamina, nitroglicerina, nitroprusiato, prostaglandina E1, prostaciclina PGI2, óxido nítrico inhalado).

Otro de los problemas de los pacientes postoperados de corazón es el Infarto del Miocardio Perioperatorio, y es una de las causas de falla de bomba perioperatoria. Se puede presentar en un 6 % de los pacientes, y es más frecuente en la cirugía de revascularización coronaria pero también aparece en el cambio valvular.

Las arritmias cardíacas es la complicación más frecuente de la cirugía cardíaca, su frecuencia va de un 35 al 50%, con alta mortalidad cuando se asocian a un infarto extenso o isquemia perioperatoria severa. Dentro de los factores causales tenemos alteraciones electrolíticas, agresión quirúrgica sobre el tejido cardíaco y

otros como son los trastornos de la conducción, bradiarritmias, hemorragias y trastornos de la coagulación, que también condicionan su presencia, por lo anterior es de suma importancia el manejo integral del paciente y corregir los problemas asociados lo más pronto posible.

SEDACION Y ANALGESIA

Los criterios sobre el uso de sedación en las unidades de Cuidados intensivos han cambiado en los últimos años.⁷ Actualmente se prefiere a los sedantes que proporcionan tranquilidad y relajación, pero que mantengan la capacidad de respuesta, y que faciliten el control de la agitación, ansiedad y dolor sobre todo en pacientes que han sido sometidos a un procedimiento quirúrgico.⁸

Estas características las reúne el clorhidrato de dexmedetomidina un agonista alfa-2 adrenérgico el cual brinda sedación efectiva con propiedades analgésicas con importante reducción de otros analgésicos. Al parecer no se tiene evidencia de depresión respiratoria, debido a su acción selectiva sobre los receptores alfa-2, presenta además efectos hemodinámicos reducidos y predecibles.

Anteriormente la sedación se entendía como un estado de estupor o anestesia, pero actualmente se relaciona con calma y relajación, tranquilizando a los pacientes agitados por causas psíquicas o físicas, así mismo aliviando las sensaciones dolorosas.⁹

La importancia de la sedación en la terapia intensiva está dada por sus efectos calmantes ya que proporciona bienestar durante su estancia, además de

cooperación del paciente aceptando el monitoreo y facilitando la evaluación de las funciones cerebrales y neurológicas. ¹⁰

La sedación excesiva puede causar depresión respiratoria, dificultad para retirar la asistencia ventilatoria, y enmascarar procesos físicos. Una sedación insuficiente puede provocar desorientación del paciente, así como agitación con el riesgo de autolastimarse, pudiendo originar hipertensión, taquicardia e hiperventilación.

Otro factor clave es la analgesia con el control del dolor, ya que un cuadro crítico con dolor intenso puede aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad; el dolor provoca también trastornos del sueño, con un mayor estado de agitación. El dolor puede tener efectos adversos sobre la síntesis de proteínas, división celular, e inmunidad celular, lo que puede retardar la cicatrización. El dolor limita la profundidad de las respiraciones en el postoperatorio, causando atelectasias y secundariamente infección pulmonar. ¹¹

El monitoreo del dolor no es sencillo, es subjetivo pero se puede inferir en los signos vitales o en las actitudes del paciente, pero la mejor evaluación es a través de lo que el mismo paciente informa, sobre todo si se utiliza una escala como es la visual análoga.

El estrés de la enfermedad, la cirugía y la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, desencadena importantes cambios hormonales que producen un estado hiperdinámico, y que se caracteriza por taquicardia así como alteraciones en el consumo y aporte de oxígeno del miocardio, hasta incluso provocar isquemia, por lo que se requiere evitar inestabilidad hemodinámica y respiratoria. ¹²

En la actualidad para proporcionar confort y aliviar el estrés se cuenta con técnicas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro de las medidas farmacológicas más usadas se encuentra el uso de opiáceos, benzodiazepinas y barbitúricos los cuales se administran solos o combinados. Los inconvenientes de estos fármacos son sus interacciones miocárdicas, mayor depresión respiratoria, así como la necesidad de suspenderlo previo a la extubación del paciente.¹³

Agonistas de los Adrenorreceptores alfa-2. Tienen acciones sedantes y simpaticolíticas, reducen los requerimientos anestésicos, son bien tolerados mayor estabilidad cardiovascular. Los 2 medicamentos prototipos son la clonidina y la dexmedetomidina. El clorhidrato de dexmedetomidina cuenta con mayor afinidad que la clonidina por los receptores alfa-2, pero posee otros efectos benéficos que permiten reducir los requerimientos analgésicos e incluso permite reemplazar barbitúricos, benzodiazepinas. Este fármaco permite su uso en pacientes con asistencia mecánica ventilatoria sin la necesidad de suspenderlo previo a la extubación.¹⁴

El nombre químico es clorhidrato de dexmedetomidina (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfeniletil)]-1H-imidazol monoclóhidrato.

Su peso molecular es de 236.7 daltons y su fórmula es: C(13)H(16)N(2).HCl. La dexmedetomidina tiene un d-isómero farmacológicamente activo derivado de la dexmedetomidina, un agente altamente lipofílico con gran afinidad por los adrenorreceptores alfa-2. Estos al ser estimulados disminuyen la liberación de noradrenalina e inhiben la actividad simpática, disminuyendo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, produciendo sedación, ansiólisis y analgesia.

Cuenta con una constante de ionización (pKa) de 7.1.¹⁵

La dexmedetomidina debe administrarse mediante infusión continua y se recomienda que dure un tiempo máximo de 24 hrs. Los adreno-receptores alfa-2 están distribuidos en todo el organismo SNC, órganos efectores como el músculo liso de los vasos sanguíneos y tejidos inervados por el simpático.

La activación de los adreno-receptores alfa-2 presinápticos en las terminaciones de los nervios simpáticos inhiben la liberación de noradrenalina, a nivel del SNC inhiben la actividad simpática. El efecto analgésico se produce por la unión a los agonistas alfa-2 adrenorreceptores en la médula espinal.¹⁶

Los adrenorreceptores alfa-1 están distribuidos en el cerebro, corazón, músculo liso, hígado y bazo. Su estimulación puede producir vasoconstricción, glucogenólisis y aumento de la frecuencia cardíaca. La dexmedetomidina actúa en forma específica sobre los adrenorreceptores alfa-2 en mayor proporción que en los alfa-1 con una relación de 1600:1, lo que asegura una potente acción selectiva en el SNC. No se tiene unión a otros neurorreceptores como la dopamina o la serotonina, su acción sedante parece estar en relación con la activación de los adreno-receptores presinápticos localizados en el locus cerúleos, que es un núcleo cerebral predominantemente adrenérgico y que es la clave para la modulación del estado de alerta en el SNC.

Su respuesta analgésica se produce a nivel de la neurona de la raíz dorsal, donde bloquea la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva, este mecanismo de acción se da sobre la Proteína G inhibitora sensible a la toxina pertusis que incrementa la conductancia a través de los canales de potasio.¹⁷

La dexmedetomidina se distribuye rápidamente, con una vida media de 6 min, con un volumen de distribución de 118 lts. Su unión a proteínas es del 93.7%, la falla renal no interfiere con su unión a proteínas, sin embargo en la falla hepática se pueden presentar alteraciones en la unión de proteínas que se traduce como un valor de depuración más bajo.

El uso de diferentes fármacos comunes en la Terapia Intensiva no interfieren con la Dexmedetomidina y esta a su vez no altera la absorción de fármacos como fentanil, Ketorolac, teofilina, digoxina, lidocaína, warfarina, ibuprofeno y propranolol. Se elimina principalmente por orina 95% y materia fecal 4%. Los metabolitos excretados son: N-Glucuronatos (G-DEX-1 y G-DEX-2) y el N-Metil-O-glucuronato. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 2 hrs. Su depuración en el organismo se calcula de 39 l/h (0.54 l/h/Kg.). El peso corporal con el que se calculó esta depuración fue de 72 kg. No se conocen metabolitos activos.

RECEPTORES:

Dentro de los receptores de los órganos efectores se encuentran los de *Acetilcolina (muscarínicos y nicotínicos)* y los receptores *adrenérgicos: alfa y beta*. Estos receptores alfa y beta a su vez se dividen en beta-1 y beta-2 así como alfa-1 y alfa-2. Los efectos fisiológicos de la noradrenalina y adrenalina que se secreta en la médula suprarrenal, son diferentes en los receptores alfa y beta. La noradrenalina excita principalmente a los receptores alfa, pero en grado pequeño también a los receptores beta. La adrenalina excita a ambos tipos de receptores

por igual. La tabla 1 indica la distribución de los receptores alfa y beta en algunos de los órganos y sistemas controlados por el Sistema Nervioso Simpático.

Receptor alfa	Receptor beta
Vasoconstricción	Vasodilatación
Dilatación del iris	Cardioaceleración
	Aumento de la fuerza del miocardio
Relajación intestinal	Relajación intestinal
Contracción de esfínteres intestinales	Relajación uterina
	Broncodilatación
Contracción piloromotora	Calorigénesis
	Glucogenólisis
	Lipólisis
Contracción del esfínter vesical	Relajación vesical

Tabla 1. Receptores alfa y beta periféricos y sus principales efectos fisiológicos

Hay que observar que algunas de las funciones son excitatorias y otras inhibitorias. Los receptores alfa y beta no están asociados necesariamente con excitación o inhibición sino con la afinidad de la hormona por los receptores en el órgano efector determinado.¹⁸

Los *agonistas adrenérgicos centrales alfa-2* selectivos se utilizan primordialmente para tratar la hipertensión general, su eficacia es sorprendente como antihipertensivos ya que muchos vasos sanguíneos contienen receptores alfa-2 posinápticos, los cuales promueven la vasoconstricción. Inicialmente la clonidina se desarrolló como descongestivo nasal vasoconstrictor.¹⁹ Su habilidad para

disminuir la presión arterial se debe a la activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos en los centros de control cardiovascular del SNC. Su activación suprime la emisión de actividad del sistema nervioso simpático desde el encéfalo.²⁰

Dentro del grupo de los alfa-2 agonistas centrales selectivos tenemos a la *Clonidina*, *Apraclonidina*, *Guanfacina*, *Guanabenz*, *Metildopa* y más recientemente a la *Dexmedetomidina*.²¹

El presente trabajo propone la utilización de la dexmedetomidina en los pacientes postoperados de cirugía de corazón por la nobleza de su farmacocinética y farmacodinamia por interferir en mínimo grado con la función cardiorrespiratoria así como el proporcionarle bienestar mediado por la abolición de la ansiedad, la cooperación al monitoreo invasivo y la facilidad para evaluar las funciones cerebrales y neurológicas.

HIPOTESIS

- La infusión de dexmedetomidina no prolonga el tiempo de extubación en los pacientes postoperados de corazón.
- La administración de Dexmedetomidina no interfiere con la hemodinámica del paciente en las primeras horas del postoperatorio.
- La dexmedetomedina disminuye los requerimientos de analgésicos y ansiolíticos.
- La dexmedetomedina tiene un efecto benéfico en el miocardio al disminuir la liberación de catecolaminas.

OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia y seguridad de la Dexmedetomidina en los pacientes sometidos a cirugía de corazón durante las primeras 24 hrs. del postoperatorio en la unidad de terapia Intensiva del Hospital ABC.
- Valorar la respuesta del paciente a una dosis mínima, en infusión y la exclusión de drogas analgésicas y ansiolíticas.
- Evaluar los efectos cardiovasculares en pacientes postoperados de corazón en particular bradicardia o hipotensión.
- Determinar el efecto sedante y el estado de agitación del paciente en las primeras 24 hrs. de su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Observar el tiempo de extubación del paciente en comparación con los controles históricos, al no utilizar dexmedetomidina.

JUSTIFICACION

El cuidado postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y sobretudo a CEC implica un abordaje terapéutico especializado y dinámico, ya que suceden cambios fisiológicos muy variables, los cuales están dados por la liberación de catecolaminas y sustancias endógenas que modifican los determinantes del gasto cardíaco. Estos cambios también se presentan con la administración de sedantes y analgésicos por sus efectos colaterales sobre el sistema cardiovascular y a nivel del SNC provocando depresión del estado de alerta.

Por tal motivo es necesario el uso de nuevas técnicas y fármacos que tengan mínima repercusión cardiorrespiratoria y a nivel del SNC, lo cual favorecerá la recuperación integral temprana que permitirá el retiro del soporte invasivo disminuyendo así las posibles complicaciones inherentes al mismo.

Esto motivó el uso de un sedante con propiedades analgésicas que ha demostrado gran utilidad en el manejo de pacientes sobre todo en la unidad de terapia intensiva, buscando comprobar la seguridad del mismo en pacientes con hemodinámica muy alterada como son el grupo de pacientes postoperados de cirugía de corazón quienes son sometidos a CEC, pero sobre todo demostrar que no interfiera con la progresión del retiro de la asistencia mecánica ventilatoria. De probarse su beneficio y seguridad, podríamos contar con un fármaco que produzca menor ansiedad, rápida progresión en la asistencia mecánica respiratoria, sin interacciones hemodinámicas que condicionen una evolución satisfactoria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, longitudinal y comparativo en la unidad de cuidados intensivos "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC. En el período comprendido del 1° enero del 2000 al 31 julio 2003. Aprobado por el comité de investigación del hospital.

a). Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes postoperados de cirugía de corazón (Revascularización coronaria, cambio valvular de una o más válvulas,
3. Estado físico III – IV.
4. Ingreso inmediatamente a la unidad de Cuidados Intensivos.
5. Consentimiento informado tanto de sus familiares como de sus médicos tratantes.

b). Criterios de exclusión:

1. Todos aquellos pacientes que presentaron alguna complicación, transoperatoria y que se haya planeado utilizar ventilación mecánica por más de 24 horas.
2. Hemorragia
3. Uso de balón de contrapulsación.
4. Infarto perioperatorio o datos de disfunción miocárdica.
5. Síndrome de bajo gasto refractario a tratamiento farmacológico
6. Paro cardíaco o reanimación cardiopulmonar inmediata a la cirugía.
7. Menores de 18 años de edad.

Criterios de no inclusión:

1. Aquellos pacientes con alergia conocida al fármaco o alguno de sus componentes.
2. Sometidos a cirugía de corazón sin circulación extracorporea.
3. Insuficiencia hepática.
4. Insuficiencia renal.
5. Que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Todos los pacientes fueron monitorizados con electrocardiógrafo, pulso oximetría continua, presión arterial invasiva en la arteria radial, catéter de flotación pulmonar, gasto urinario y gasometría arterial.

GRUPO 1: (EN ESTUDIO)

Se les administró dexmedetomidina en infusión, en dosis de 0.1mcg/kg/hr, (por debajo de la dosis recomendada por el fabricante) sin dosis de bolo y por un periodo de 24 hrs. iniciando la infusión al ingreso del paciente a la unidad. Solución para infusión 200 mcg de dexmedetomidina (Precedex, Abbott) y diluida en 200 ml NaCl 0.9 %, la cual inicio al llegar el paciente a la unidad de Terapia tiempo que se consideró como cero.

GRUPO 2: (CONTROL)

El grupo control estuvo constituido por pacientes históricos (controles históricos) que estuvieron en la unidad de Terapia Intensiva del 31 de diciembre del 2001 al 22 de febrero del 2002 mediante la revisión de expedientes clínicos a través del expediente electrónico.

Se consignaron datos demográficos de los pacientes así como tipo de anestesia, fármacos empleados, duración de la misma y tiempos quirúrgicos así como tipo de cirugía, y tiempo de progresión de progresión de la ventilación mecánica, tomada desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva hasta el retiro del tubo endotraqueal. Se evaluó el estado de sedación con la escala de Ramsay así como la analgesia con la escala visual análoga (EVA) al momento de despertar el paciente. Se recolectaron los signos vitales, el comportamiento hemodinámico, así como su progresión respiratoria. Los registros se tomaron en forma basal y a las 2, 4, 6, 12, 18 y 24 hrs.

Escala visual análoga.

Ausencia de dolor					Máxima intensidad de dolor				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Tabla 2 escala visual análoga.

Escala de Ramsay

Despierto alerta	1
Despierto tranquilo cooperador	2
Despierto muy somnoliento	3
Dormido despierta fácilmente	4
Despierta al estímulo doloroso	5
Sin respuesta	6

Tabla 3 Escala de sedación Ramsay.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de las variables cuantitativas se hizo con medidas de tendencia central y de dispersión que se expresan en media y desviación estándar. Las diferencias entre los dos grupos fueron calculados utilizando la prueba de T de Student y se consideró como significativa una $p < 0.05$. los objetivos primarios a evaluar fueron La respuesta hemodinámica, frecuencia cardíaca, presión arterial y tiempo de extubación, para el análisis de variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS

Se reunieron un total de 200 pacientes donde 104 recibieron dexmedetomidina y 96 se tomaron como control histórico, 8 pacientes se excluyeron por complicaciones quirúrgicas (sangrado: 7 pacientes, tamponade: 1 paciente).

En la tabla 2 se explica la demografía del grupo de pacientes, donde se compararon estos grupos. 96 pacientes al final para cada grupo, con edades de 61.3 ± 13.4 años grupo 1 y 62 ± 12.8 con un rango de 19 hasta 83 años.

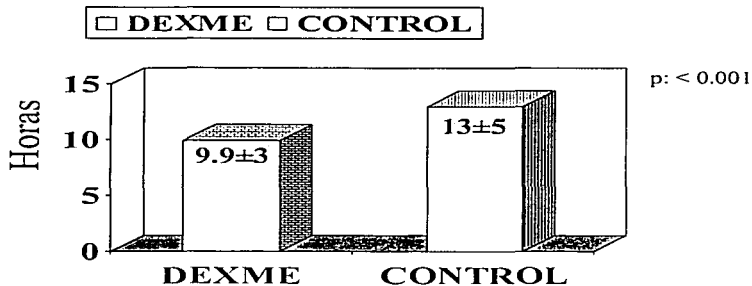
Los fármacos anestésicos utilizados en ambos grupos fueron similares tanto en su vida media como en la tasa de eliminación. Predominando el uso de fentanil como analgésico narcótico, pancuronio como relajante muscular, midazolam en la ansiolisis y sevoflurano o desflurano, los cuales no intervinieron en el proceso de progresión respiratoria, por lo antes mencionado.

La edad, el genero, el peso, la talla y el estado físico de ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, así como en los tiempos de circulación extracorporea y de pinzamiento aórtico. El tiempo de anestesia con una duración de 5 horas aproximadamente para ambos grupos y con diagnósticos operatorios similares, siendo el mayor porcentaje en ambos grupos para la cirugía de revascularización coronaria en un 70% de los pacientes, seguida del cambio valvular aórtico y en tercer lugar la prótesis mitral. Del 65 al 70% se sometieron a revascularización de 3 hemoductos seguidos de un 25% con 2 hemoductos. Se observó una reducción del tiempo de intubación en aquellos pacientes que recibieron dexmedetomidina con un valor de $p: < 0.001$

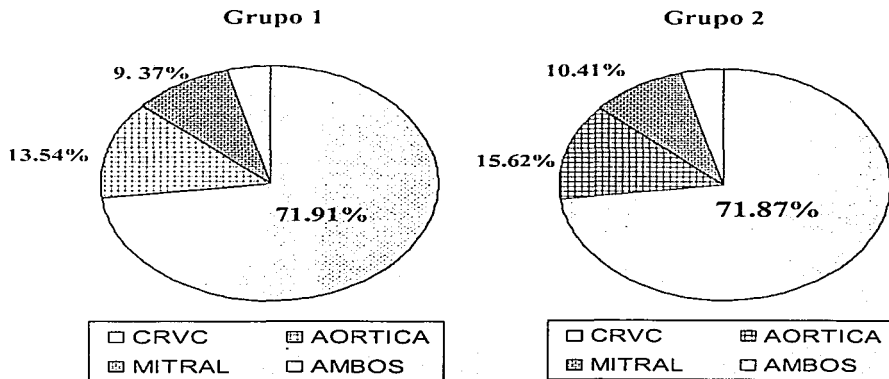
Se analizaron las variables hemodinámicas, frecuencia cardíaca, Índice cardíaco, presión arterial media, resistencias vasculares, en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes del grupo 2 recibieron bolos de sedación con midazolam así como de fentanil según lo requiriera el paciente. En el caso del grupo 1 no recibieron bolos de sedación o infusiones de narcóticos ya que se encontraban en un puntaje bajo en EVA. Todos los pacientes, contaron con un VRS: ventilación rápida superficial, VM: volumen minuto, Fr: frecuencia respiratoria y fuerza respiratoria aceptables al momento de la extubación.

	DEXMEDETOMIDINA Grupo # 1	CONTROL HISTORICO Grupo # 2	VALOR DE: p
TOTAL DE PACIENTES	96	96	
EDAD (años)	61.3 ± 13.4	62 ± 12.8	NS
GENERO (%) MASCULINO FEMENINO	76.04 23.95	73.95 26.04	
PESO (Kg.)	71.8 ± 16.7	70.3 ± 15.6	NS
Talla (cm)	168 ± 12	167 ± 11.7	NS
Estado Fisico (%) III IV	68.75 31.25	70.83 29.16	
TIEMPO (min.) DE PINZAMIENTO AORTICO	52 ± 19	52.3 ± 19.3	NS
TIEMPO (min.) DE CIRCULACION EXTRACORPORE A	85 ± 28	88 ± 31	NS
TIEMPO (hrs.) DE ANESTESIA	4.9 ± 1.1	4.85 ± 1.6	NS
Puentes % 2 hemoductos 3 hemoductos 4 hemoductos	21.42 68.57 10.00	24.63 65.21 10.14	

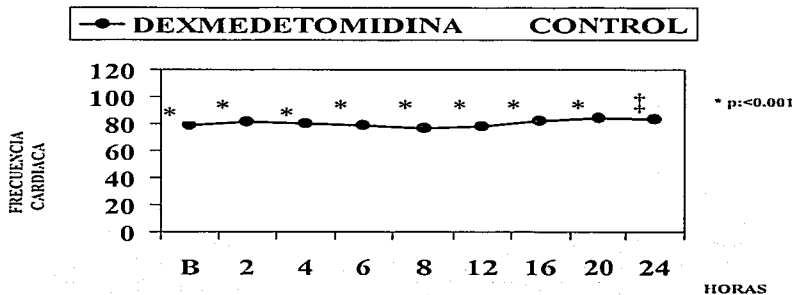
Tabla 4. Datos demográficos de los grupos de dexmedetomidina y control histórico, NS: no significativo



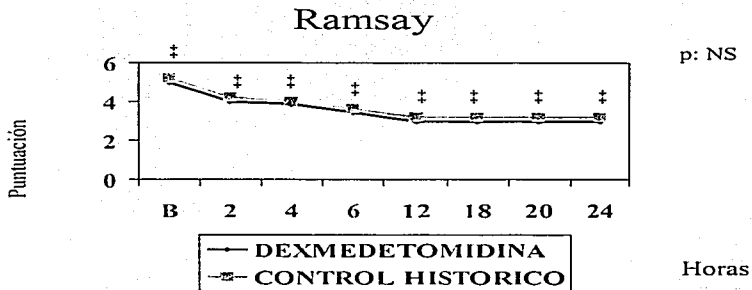
Gráfica No. 1 Tiempo de Intubación expresado en horas en ambos grupos



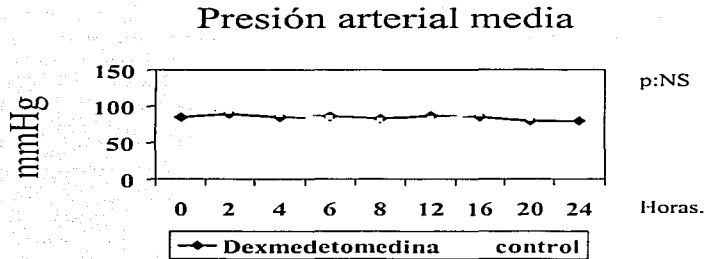
Gráfica 2 Tipos de cirugía realizadas en ambos grupos.



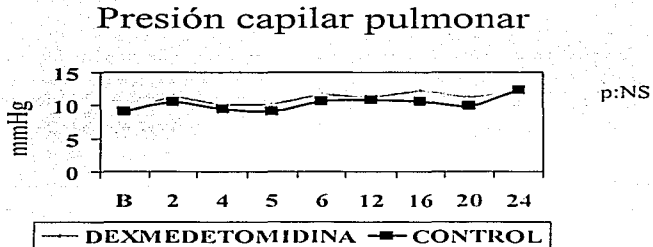
Gráfica No. 3 Comportamiento de la frecuencia cardíaca. †: no significativa



Gráfica No. 4 Sedación valorado por la escala de Ramsay. †: diferencia no significativa

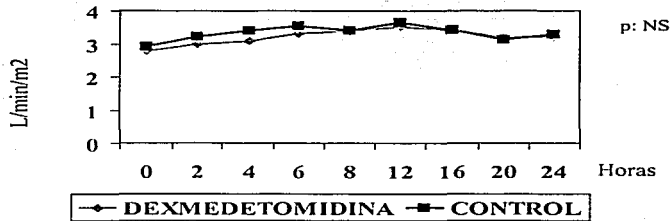


Gráfica 5. Comportamiento de la presión arterial media



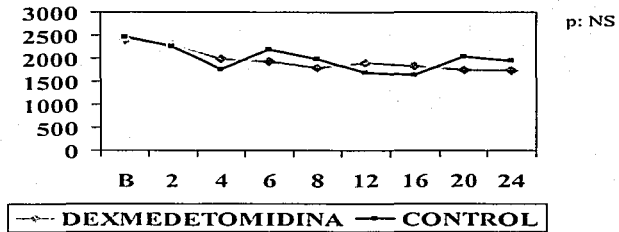
Gráfica 6. Comportamiento de la presión capilar pulmonar.

Indice cardíaco

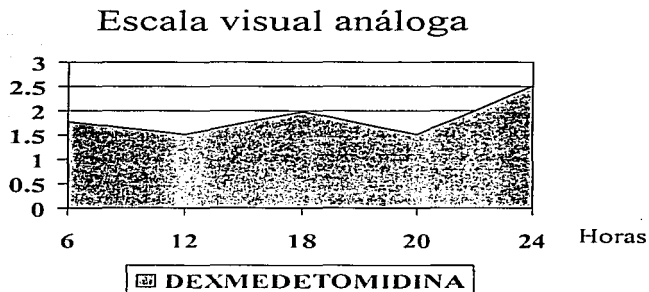


Gráfica 7. Comportamiento del índice cardíaco

Resistencias vasculares sistémicas



Gráfica 8. Comportamiento de resistencias vascular sistémica



Gráfica 9. Comportamiento de la escala visual análoga para dolor

DISCUSION

El monitoreo hemodinámico de la cirugía de revascularización coronaria requiere de un apego estricto ante la dinámica de los eventos que se presentan en las primeras horas de la recuperación quirúrgica y anestésica. Con el entendimiento de la naturaleza de la enfermedad cardíaca y de la cirugía se puede elaborar el análisis completo de los problemas postoperatorios y tomar las decisiones terapéuticas.²²

En el contexto de terapia intensiva es donde se lleva a cabo la primera fase del cuidado postoperatorio, incluyendo desde el traslado del paciente de quirófano a la Unidad de Cuidados Intensivos, para un monitoreo sistemático y la identificación temprana y oportuna de toda la probable lista de problemas que se pueden encontrar durante su estancia desde la vía aérea y ventilación, hipotensión o hipertensión así como arritmias. Para lo anterior se requiere de un monitoreo invasivo, catéteres o líneas arteriales, cuantificación del sangrado, así como electrocardiograma o catéter de flotación.

Es en esta fase inicial en donde se debe tener sumo cuidado para mantener una adecuada ventilación de nuestros pacientes, demostrar un trazo electrocardiográfico con un ritmo y una frecuencia satisfactoria, así como asegurar una adecuada presión arterial, de preferencia monitorizada en forma invasiva, ya que de los problemas más comúnmente presentados son las arritmias y la hipotensión arterial, que casi siempre son consecuencia de hipovolemia o suspensión de las drogas de infusión. Se requiere de un monitoreo cuidadoso en el postoperatorio inmediato, para la optimización del manejo del paciente y su

respuesta, con el uso de catéter central, línea arterial, catéter de Swan-Ganz, adecuado monitoreo de la mecánica ventilatoria, así como la pulso oximetría. Es necesario un adecuado drenaje de los tubos mediastinales y la presencia de sonda vesical. El uso en forma adecuada de estos elementos de apoyo maximizan el beneficio y minimizan la morbilidad.²³⁻²⁴

El uso de dexmedetomidina en este tipo de pacientes se consideraría de riesgo por la hipotensión a la cual están predispuestos y por ser uno de los efectos secundarios esperados en la administración de esta droga, sin embargo el uso de esta no condicionó efecto adverso ni siquiera una diferencia significativa entre ambos grupos. La bradicardia no representó una complicación por el contrario esta comprobado que disminuye la liberación de catecolaminas y puede proporcionar un efecto protector miocárdico por la disminución del consumo de oxígeno.

Con la administración temprana de dexmedetomidina, se disminuyó el uso de fármacos sedantes o narcóticos por el efecto aditivo de la anestesia residual así como el efecto alfa 2 agonista. Lo que permitió un despertar más cómodo del paciente y con menor tiempo en el que duró la intubación, estadísticamente significativo en comparación con el grupo del control histórico.

Como se observó en nuestro estudio el resto de las constantes hemodinámicas no presentaron diferencias estadísticamente significativas como en el caso del Índice Cardíaco, Índice de resistencias vasculares sistémicas, presión arterial, ni alteraciones en la presión capilar pulmonar.

Las diferencias significativas se encontraron en el menor tiempo de intubación para el grupo 1 con una $p < 0.001$, así como un menor uso de fármacos ansiolíticos y narcóticos que pueden comprometer la mecánica respiratoria.

El resto de las variables como el tipo de anestesia, la mecánica pulmonar, tiempo de circulación extracorpórea, pinzamiento aórtico, no influyeron en forma significativa entre ambos grupos.

Ambos grupos se mostraron con la misma tendencia hemodinámica sin grandes variaciones en el manejo con el uso de dexmedetomidina, donde no se presentó mayor consumo de aminas presoras ni depresión cardiovascular por efecto de la bradicardia o hipotensión esperada por el uso de la Dexmedetomidina.

El estado de sedación presentado por nuestros pacientes se valoró por la escala de sedación encontrándose la mayoría de ellos entre un Ramsay 3-4, con adecuada tolerancia al tubo endotraqueal y con un buen nivel de analgesia valorado este último solo en el grupo de estudio.

A pesar de que el estudio tiene un nivel bajo de evidencia por compararse con control histórico, los resultados obtenidos y la experiencia clínica obtenida en la Unidad de Cuidados intensivos permiten utilizar con seguridad la Dexmedetomidina ya que no compromete la hemodinamia del paciente postoperado de cirugía cardíaca y favorece una recuperación del estado de conciencia más rápido, retiro de la ventilación mecánica, menor ansiedad y extubación en un menor tiempo como se llevaba a cabo en las décadas anteriores.

CONCLUSIONES

Con el presente estudio podemos concluir que el uso de la dexmedetomidina es seguro para los pacientes sometidos a cirugía de corazón ya sea por revascularización coronaria o colocación de prótesis valvular, en donde lo más importante es un trastorno hemodinámico resultante del uso de bomba de circulación extracorporea y en quienes encontramos alteraciones significativas que comprometen la estabilidad del paciente. La dosis mínima de 0.1 mcg/Kg./hr. es suficiente en estos pacientes que reciben altas dosis de narcóticos durante las cirugías cardíacas y no requirieron del bolo al inicio de la infusión. Así mismo comprobamos que los pacientes cursan con un adecuado estado de sedación y analgesia sin requerir de dosis de rescate de benzodiazepinas o analgésicos. No se presentaron eventos de hipotensión extrema o no controlable atribuible al uso del fármaco y la bradicardia fue mínima con un efecto benéfico en este tipo de pacientes gracias a la disminución de la liberación de las catecolaminas endógenas que consecuentemente se presenta con la administración del fármaco. El tiempo de extubación del paciente fue estadísticamente menor que en el grupo de pacientes analizados del control histórico, por lo que consideramos que es un fármaco seguro con eficacia en pacientes postoperados de cirugía de corazón a las dosis empleadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Rogers W et al: Treatment of miocardial infarction in the United States (1990 to 1993) Observation from the National Registry of Myocardial infarction Circulation. 1994; 90: 2103.
2. American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1995 statistica Supplement. Dallas American Heart.
3. Fuster V et al: The pathophysiology of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. N Engl J Med. 1992; 326:242.
4. Ryan TJ et al: Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of the Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 1328.
5. McIntosh H. Risk factors for cardiovascular disease and death. A Clinical perspective. J Am Coll Cardio 1989; 14: 24-30.
6. Hannan E, Kilburn H, O'Donnell. Adult open heart surgery in The New York State. JAMA 1990; 264: 2768-2774.
7. Katsanoulas C. Redefining intensive care unit sedation. International Congress and Symposium Series – Redefining Sedation. 1998; 221: 83-88.
8. Louvelle JM. Sedation in the intensive care unit: an overview. Can J Hosp Pharm. 1995; 48 (6): 344-347.

9. Shapiro BA et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Crit Care Med.* 1995; 23: 1596-1600.
10. Krachman SL. Sleep in the intensive care unit. *Chest.* 1995; 107: 1713-1720.
11. Whipple JK, et al. Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 1995; 15(5): 592-599.
12. Weber RJ, et al. The intensive care unit syndrome: cause, treatment and prevention. *Drug Intel Clin Pharm.* 1985; 19 (1): 13-20.
13. Vinik HR, Kissin I. Sedation in the UCI. *Intensive Care Medicine.* 1991; 17 (suppl.) s: 20-23.
14. Maze M. Clinical uses of alfa-2 agonists. In Barash PG, Ed. *The American Society of Anaesthesiologists.* Philadelphia Lippincott JB. 1992: 133-142 (vol. 20).
15. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 Adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesthesia.* 1993; 71: 108-118.
16. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine a novel alfa-2 adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the future.* 1993; 18(1): 49-56.
17. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamic. *Anesth Pharm*
18. Guyton. *Tratado de Fisiología Médica. Sistema Nervioso Autónomo; Médula Suprarrenal.* 7ª. Edición. Interamericana, McGraw-Hill Pág. 683-694.

19. Lowenthal, D.T., et al. Clinical pharmacokinetics of clonidine. Clin. Pharmacokinetic. 1988, 14:287-310.
20. Glassman, A.H. Stether, F., Heavy Smokers, smoking cessation and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. JAMA, 1988, 259: 2863-2866.
21. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th. Edition 1996. Pag. 211 – 264.
22. Dietl CA, Benoit CH. Radial Artery Graft for coronary revascularization: technical consideration. Ann Thorac Surg 1995; 60: 102-110.
23. Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary monitoring in the intensive care unit. Chest 1984; 85: 537-549.
24. Bierman MI. Pulse Oximetry in the postoperative care of cardiac surgical patients. A randomized controlled trial. Chest 1992; 102: 1367-1370.