



11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

Dexmedetomidina vs Midazolam como premedicación
para Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales.
Valoración de la Estabilidad Hemodinámica.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

Presenta el

Dr. Rafael Ignacio Martínez Tejeda y Ramos

DIRECTOR DE TESIS.

Dr. César Luciano Zambada Zazueta



Institución en Medicina

México, D. F.

2004.



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.

**Dexmedetomidina vs Midazolam como premedicación
para Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales.
Valoración de la Estabilidad Hemodinámica.**



Dr. José Javier Elizalde González
Jefe de la División de Educación e Investigación
Centro Médico ABC



30 SEP 2004

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN



Dr. Pastor Luna Ortiz.
Profesor Titular del curso universitario
de especialización en Anestesiología
Centro Médico ABC.



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



Dr. Ignacio Carlos Hurtado Reyes
Profesor Adjunto del curso universitario
de especialización en Anestesiología
Centro Médico ABC.



Dr. César Luciano Zambada Zazueta
Asesor de tesis.

AGRADECIMIENTOS:

A Bere: Por todo su amor y apoyo incondicional durante la carrera, residencia, en los momentos difíciles que he tenido que superar en estos últimos años y estos primeros dos años de matrimonio.

A mi papá: Por su gran ejemplo durante toda mi vida y su apoyo en cada momento.

A mi mamá: Por haberme dado las bases para poder llegar hasta este punto.

A mi hermana Claudia: Por todos los momentos que hemos compartido a lo largo de nuestra vida.

A la familia Martínez Tejada y a la familia Ramos por su apoyo y cariño a lo largo de estos 28 años.

A la familia Domínguez Zarco por su amistad, sus atenciones y apoyo desde que nos conocemos.

A César: por haberme guiado a lo largo de toda mi Residencia, por apoyarme en todos los protocolos, por brindarme su amistad y abrirme las puertas de su casa.

A los doctores Rafael Álvarez González y Carlos Yañez: por haberme permitido realizar este estudio con sus pacientes, por su paciencia y apoyo durante toda mi Residencia.

A los doctores Carlos Hurtado y Pastor Luna: por apoyarme durante toda la residencia.

A mis compañeros de residencia: Erika, Alex, Leo, Marco, Rodrigo, Pox y Sarita, por todas las experiencias y aventuras que compartimos en estos años.

A todos y cada uno de los anestesiólogos del Hospital Inglés por sus enseñanzas y amistad.

A Camila: Por su cariño desde que está con nosotros.

INDICE.

Título	1
Agradecimientos.	2
Palabras clave.	4
Abreviaturas.	4
Introducción.	5
Subtipos de receptores alfa- ₂ .	5
Estructura molecular y mecanismo de acción de los receptores alfa- ₂ .	6
Efectos fisiológicos de los receptores alfa- ₂ .	7
Sistema Cardiovascular.	7
Sistema Respiratorio.	9
Sistema Neuroendócrino.	9
Sistema Renal.	9
Sistema Gastrointestinal.	10
Sistema Reproductivo.	10
Sistema Hematológico.	10
Sistema Nervioso Central.	10
Agonistas alfa- ₂ de uso clínico.	11
Efectos Adversos.	13
Reversión de los efectos de los agonistas alfa- ₂ .	13
Diferentes usos de los agonistas alfa- ₂ .	13
Uso pre-anestésico.	14
Uso trans-anestésico.	15
Uso post-anestésico.	15
Otros usos.	16
Objetivos.	16
Justificación.	17
Hipótesis.	17
Tipo de estudio.	17
Material y Métodos.	17
Análisis estadístico.	19
Resultados.	19
Discusión.	22
Conclusiones.	23
Bibliografía.	24

- *PALABRAS CLAVE.*

Dexmedetomidina.

Midazolam.

Sedación.

Arritmias.

Hipertensión.

Taquicardia.

- *ABREVIATURAS.*

ECG: Electrocardiograma.

PANI: Presión Arterial No Invasiva.

SpO₂: Saturación parcial de O₂.

EtCO₂: Dióxido de Carbono al final de la espiración.

RNM: Relajación Neuro-Muscular.

TET: Tubo Endo-Traqueal.

TA: Tensión Arterial.

FC: Frecuencia Cardiaca.

TASMx: TA Sistólica Máxima.

TASMn: TA Sistólica Mínima.

TASPr: TA Sistólica Promedio.

TADMx: TA Diastólica Máxima.

TADMn: TA Diastólica Mínima.

TADPr: TA Diastólica Promedio.

TAMMx: TA Media Máxima.

TAMMn: TA Media Mínima.

TAMPr: TA Media Promedio.

FCMx: FC Máxima.

FCMn: FC Mínima.

FCPr: FC Promedio.

PIO: Presión Intraocular.

PIC: Presión Intracraneana.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los diferentes tipos de anestésicos que se utilizan actualmente encontramos los que actúan sobre los receptores adrenérgicos, siendo éstos diferenciados en alfa y beta dependiendo de las respuestas encontradas al administrar diferentes aminas. Posteriormente se encontró que había algunas subclases que regulaban la liberación de neurotransmisores, así fué inferido que estos receptores tenían una localización presináptica. Esto condujo a una subsecuente división de los receptores dependiendo de su localización los postsinápticos o alfa-₁ y presinápticos o alfa-₂, aunque se ha demostrado que estos últimos no solo se encuentran en forma presináptica, sino también extrasinápticamente sin estar estos últimos relacionados con la liberación de neurotransmisores. La clasificación en alfa-₁ y alfa-₂ también está dada por el antagonismo con el uso de yohimbina y prazosina. En los receptores alfa-₁ la prazosina es mas potente que la yohimbina mientras que en los receptores alfa-₂ la yohimbina es mas potente que la prazosina.^{1,2}

- *Subtipos de Receptores alfa-₂.*

Respecto la clasificación farmacológica de los receptores alfa-₂, Bylund *et al* han definido por lo menos tres isoreceptores alfa-₂ basados en su afinidad para ligandos alfa-adrenérgicos. De esta manera el subtipo alfa-_{2A} tiene una baja afinidad para la prazosina pero una alta afinidad por la oximetazolina y se encuentra en las plaquetas humanas. De manera contraria, el subtipo alfa-_{2B} tiene una baja afinidad por la oximetazolina y una relativa alta afinidad por la prazosina y es especialmente prevalente en pulmón neonatal de rata y en corteza renal. El ultimo subtipo, el alfa-_{2C} esta presente una línea celular renal y esta definido por una afinidad por varios agonistas alfa-2.^{1,2,5,6,10} Se demostró que un subtipo de receptor adrenergico alfa-₂ sensible a la prazosina inhibía la liberación de neurotransmisores en preparados de medula espinal, sugiriendo que dichos receptores involucrados en la antinocicepción eran los alfa-_{2B} o alfa-_{2C}. En estudios con ratones a los cuales se les altero el gen del receptor adrenergico alfa-_{2A} se estableció la actividad de dichos receptores en la analgesia a estímulos térmicos. Dentro de los efectos encontrados en sujetos a los que se les administraron agonistas alfa-₂ se demostró que los receptores alfa-_{2A} eran los responsables de el efecto hipotensor y de la bradicardia, mientras que los receptores alfa-_{2B} mediaban los efectos de vasoconstricción y los alfa-_{2C} modulaban la actividad dopaminérgica y la hipotermia. Estudios en ratas y ratones demostraron que los

receptores alfa-_{2A} es el receptor predominante en el cerebro. En la medula espinal de rata se han identificado los alfa-_{2A} distribuidos difusamente y los alfa-_{2C} localizados predominantemente en las células de las raíces dorsales ganglionares. Smith y colaboradores usando hibridación demostraron que los alfa-_{2A} y alfa-_{2B} son los subtipos predominantes en la medula espinal humana, mientras que los alfa-_{2C} solo se encuentran ligeramente representados. Estudios con RNAm demostró de igual manera que los receptores alfa-_{2B} y alfa-_{2C} se encuentran de forma abundante en las raíces dorsales ganglionares mientras que los alfa-_{2A} son relativamente deficientes en este lugar.⁵

- *Estructura molecular y mecanismo de acción de los receptores alfa-2.*

En cuanto a su estructura molecular, podemos decir que los receptores adrenérgicos alfa-₂ son de la familia que se encuentran ligados a Proteína G. Los receptores varían desde los 415 a los 480 aminoácidos de tamaño. Cada proteína contiene siete zonas con aminoácidos predominantemente hidrofóbicos separados entre ellos por segmentos de aminoácidos hidrofílicos. Estas cadenas proteicas se pliegan a través de la membrana celular con las regiones hidrofóbicas de aproximadamente 24 aminoácidos de longitud formando alfa-hélices en el interior de la membrana, los segmentos hidrofílicos forman "rizos" que se proyectan tanto al interior como al exterior de la célula. Estudios en los que se ha realizado una digestión proteolítica de dominios extensos tanto extra como intracelulares no altera la capacidad de los ligandos de unirse a estos receptores, sugiriendo que los sitios de unión de los ligandos están asociados con los segmentos transmembranales. Otros estudios de función y estructura de los receptores indican que los residuos de ácido aspártico cargados negativamente dentro del tercer segmento transmembranal son cruciales para la unión de los agonistas, ya que son los que favorecen que los ligandos cargados positivamente lleguen a los sitios de unión. Todos estos receptores están asociados a la Proteína G, las cuales se conocen por ser heterotriméricas, con subunidades designadas alfa, beta y gamma (En orden decreciente de masa). Las subunidades beta y gamma se encuentran en una fuerte asociación una con otra y son difíciles de separar. La subunidad alfa tiene un peso molecular que varía de 39 a 46 kD. Hay varios subtipos de proteína G, pero los subtipos que se encuentran relacionados con los receptores alfa-2 son las Proteína Gi y Go. El mecanismo de acción de la Proteína G es el siguiente: Primero se encuentra el receptor alfa-₂ con su sitio de unión libre, la Proteína G no

se encuentra unida al receptor a la sitio efector y la subunidad alfa se encuentre unida a las subunidades beta y gamma por GDP. Al unirse el ligando al receptor alfa-₂, se produce un cambio conformacional en la Proteína G que facilita el contacto de esta con el receptor, se disminuye la afinidad de la Proteína G por el GDP y, en la presencia de iones de Magnesio, el GDP es reemplazado por GTP. El GTP asociado a la subunidad alfa de la Proteína G produce que esta se desacople de su dimero q y se una al efector. La afinidad del receptor por su agonista disminuye y el ligando abandona el sitio de unión del receptor. La GTPasa intrínseca de la subunidad alfa de la Proteína G se activa e hidroliza el GTP a GDP, liberando fosfato inorgánico, separándose del efector y reiniciando el ciclo nuevamente.^{1,2,6,8}

Dentro de los cambios electrofisiológicos que se encuentran al activar estos receptores encontramos una activación de los canales de K⁺, lo que produce una hiperpolarización de la membrana y provee un medio efectivo para suprimir el disparo neuronal y/o su secreción. Otra acción es la inhibición de los canales de calcio voltaje-sensitivos, al suprimir la entrada de calcio a las terminales nerviosas y bloqueando la fusión de vesículas con neurotransmisores con la membrana celular.^{2,8,10}

Hay una gran variedad de medicamentos que actúan en estos receptores, el de mayor uso en Medicina ha sido la Clonidina, aunque esta no tiene tanta afinidad por los receptores alfa-₂ como la Dexmedetomidina, de mas reciente desarrollo, y en la que esta basada nuestro estudio.

- *Efectos fisiológicos de los receptores alfa-₂.*

Los efectos mediados por la activación de los receptores adrenérgicos alfa-₂ los podemos dividir de acuerdo a los diferentes sistemas en los que actúan.

Sistema Cardiovascular.

La acción de los agonistas alfa-₂ en el sistema cardiovascular puede ser dividida en periférica o central. Podemos encontrar tanto receptores alfa-₁ como alfa-₂ tanto en arterias como en venas, y estos median respuestas de vasoconstricción y vasodilatación independientemente de las señales nerviosas que llegan a la vasculatura. La activación de los receptores alfa-₂ produce un ingreso a

la célula de calcio extracelular, mientras que al activar los alfa-₁ encontramos un ingreso a la célula de calcio extracelular, así como una liberación intracelular de calcio, todo esto produciendo vasoconstricción. En cuanto a la circulación coronario se refiere, Heusch *et al*, utilizando un modelo de perro, indujeron isquemia miocárdica postestenótica por estimulación de nervios simpáticos, pero este resultado pudo ser bloqueado al administrar agonistas alfa-₂ o nifedipina. En este estudio el autor sugiere que la estimulación de la innervación simpática de un segmento postestenótico de la vasculatura coronaria produce una liberación de norepinefrina, la cual causa que ese segmento de la arteria coronaria se contraiga por activación de receptores adrenérgicos, y que la administración de agonistas alfa-₂ disminuía la liberación de este neurotransmisor. Respecto al uso de estos medicamentos para alterar las cifras de tensión arterial, encontramos que la Clonidina actúa en el núcleo reticulado lateral donde la metilnorepinefrina (que es el metabolito de la alfa metildopa y la alfa metilnorepinefrina) produce su efecto hipotensor activando receptores alfa-₂ en el núcleo del tracto solitario. De la misma manera inhibe potentemente la recurrencia de disparo del locus ceruleus que ordinariamente regula la respuesta presora.^{1,2,6}

Debido a que la acción hipotensora de los agonistas alfa-₂ no puede ser atenuada con una depleción endógena previa de catecolamina dentro del Sistema Nervioso Central (SNC) se sugiere que estos compuestos actúan postsinápticamente en el cerebro para producir su acción.^{1,2} Los efectos hipotensores y bradicárdicos de los agonistas alfa-₂ han sido ampliamente reconocidos y estudiados. El mecanismo de ambos involucra la inhibición del flujo simpático y la potenciación de la actividad nerviosa parasimpática.⁸

El efecto bradicárdico que confieren estos medicamentos es causado en parte por una inhibición presináptica de la liberación de norepinefrina en la unión neuroefectora o por un efecto vagomimético. Los agonistas alfa-₂ estimulan el núcleo del tracto solitario y por tanto, ejercen su acción vagomimética en este punto.^{1,2,8} Otros estudios refieren que en el corazón la acción dominante de los agonistas alfa-₂ es disminuir la taquicardia a través del bloque de las fibras cardioaceleradoras y, además, producir bradicardia gracias a su acción vagomimética.⁶ No se ha encontrado evidencia que soporte la existencia de receptores alfa-₂ postsinápticos en el miocardio. De igual manera, el tratamiento para la bradicardia producida por los agonistas alfa-₂ es la atropina.⁸

Algunas de los efectos por el uso de estos medicamentos son que en altas dosis puede deprimir la conducción aurículo-ventricular. Se ha encontrado un ligero alargamiento del intervalo P-R en pacientes que reciben Clonidina, por lo

que se sugiere no usarlo en pacientes ancianos o en aquellos que tengan un alargamiento del intervalo P-R o con bradicardia.²

Sistema Respiratorio.

A dosis terapéuticas, la Dexmedetomidina no está asociada a depresión respiratoria sin importar la profundidad de sedación. Dada esta característica, y a que también produce sedación y analgesia, la Dexmedetomidina puede ser considerada para su uso en situaciones fuera del quirófano.⁹ En estudios previos se ha demostrado que el efecto depresor de la respiración de la Clonidina es menor que el de la Morfina tanto en ratas como en ratones. En general, la depresión por la Clonidina es mucho menor que con el uso de narcóticos.^{2,8} Inclusive se ha demostrado una reducción del broncoespasmo producido por histamina en pacientes con asma bronquial al administrar Clonidina nebulizada.²

Sistema Neuroendócrino.

Los agonistas alfa-₂ potencialmente inhiben el flujo simpático-adrenal, al evidenciarse un decremento en los niveles de metabolitos de catecolaminas en la orina posterior a la administración de estos medicamentos. También podemos encontrar una disminución en la liberación de neurotransmisores en la unión neuroefectora, inclusive en experimentos en humanos se ha demostrado una disminución de los metabolitos de norepinefrina en el Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) posterior a la administración de agonistas alfa-₂. También se ha visto un aumento en la liberación de Hormona del Crecimiento (GH), así como inhibición de la liberación de Hormona Adenocorticotrófica (ACTH) y, de la misma manera, podemos encontrar que la liberación de cortisol posterior a una intervención quirúrgica esta atenuada. También producen una inhibición en la liberación de insulina al actuar directamente sobre las células beta de los Islotes de Langerhans, aunque este efecto es muy corto y clínicamente no produce ningún problema.^{2,8}

Sistema Renal.

Estos medicamentos indujeron diuresis en todos los modelos animales estudiados al inhibir la liberación de Hormona Antidiurética (ADH). Otra manera en la que producen un aumento en la diuresis es que bloquean la actividad de la

ADH en los túbulos de la nefrona, así como incrementar la tasa de filtración glomerular, aunque el mecanismo no es completamente conocido.^{2,8}

Sistema Gastrointestinal.

La producción de saliva esta disminuida, así como la liberación de ácido gástrico de las células parietales, aun así, no parece haber ningún cambio en pH del contenido gástrico en humanos. De la misma manera reducen vía acción vagal la motilidad gástrica e intestinal.^{2,8}

Sistema Reproductivo.

Podemos encontrar receptores alfa-₂ postsinápticamente en el miometrio. Aunque los receptores alfa-₁ median la respuesta contráctil y los alfa-₂ la respuesta relajante, el rol de los receptores alfa-₂ en el miometrio continúa sin definir.²

Sistema Hematológico.

Los agonistas adrenérgicos alfa-₂ producen agregación plaquetaria en humanos, aunque el significado funcional no ha sido establecido, ya que las concentraciones requeridas de epinefrina para producir agregación plaquetaria *in vitro* no han podido ser alcanzadas *in vivo*.^{2,8}

Sistema Nervioso Central.

Los agonistas alfa-₂ producen sedación; en estudios con EEG se confirma el incremento de las fases I y II del sueño, con una disminución del sueño REM posterior a la administración de estos medicamentos. Los agonistas alfa-₂, especialmente los superselectivos como la Dexmedetomidina, producen una ansiolisis comparable con los que se encuentran en pacientes que se les ha administrado alguna benzodiazepina. Otro agonista alfa-₂, como la Clonidina produce un efecto bifásico, teniendo efecto ansiolítico a concentraciones bajas, pero también produce ansiedad con las dosis más altas, teniendo entonces un efecto alfa-₁. De igual manera, estos medicamentos tienen una acción analgésica potente a nivel central.^{2,6,10}

En un estudio en el que se administro Dexmedetomidina y se evaluaron los valores del BIS determino que hubo una reducción de los valores BIS de 95 ± 4 a 85 ± 6 posterior a una infusión de 10 minutos así como un incremento en los valores de sedación de 2.1 ± 0.4 a 3.6 ± 0.6 . El inicio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina fueron evidentes en los valores BIS a los 7 minutos de iniciada la infusión. Los valores BIS se correlacionaron con cambios en los valores de sedación.

Hay varios estudios en los que se ha demostrado que en perros a los cuales se les administro Dexmedetomidina hubo una disminución en el flujo sanguíneo cerebral al estar siendo anestesiados con isoflurano o halotano. Esta característica puede ser favorable en la protección del cerebro en pacientes con aumentos abruptos del flujo sanguíneo cerebral.⁸

El efecto sedante de la Dexmedetomidina es similar al sueño natural, comparado con otros anestésicos, ya que se despiertan fácilmente al estimularlos y regresan al estado de sedación rápidamente. Este mecanismo de acción consiste en disminuir el disparo de las neuronas noradrenergicas del locus ceruleus produciendo así inconciencia. Existen hipótesis que indican que neuronas que producen GABA que se encuentran en el Núcleo Preóptico Ventrolateral (VLOP) en el hipotálamo anterior y mesencéfalo basal están bajo control inhibitorio de la norepinefrina y serotonina del locus ceruleus y núcleo del rafe, respectivamente. Una disminución en el disparo de noradrenalina "desinhibe" a las neuronas GABA del VLOP, las cuales, por tanto, se activan. Las neuronas del VLOP inervan el locus ceruleus y el núcleo tuberomamilar, un grupo de células del hipotálamo pósterolateral que juegan un rol clave en el despertar.¹⁰

- *Agonistas alfa-2 de uso clínico.*

Dentro de los principales medicamentos de este tipo con uso clínico en la anestesia podemos encontrar a la Clonidina, considerada ésta el estándar de oro por las bondades demostradas en los múltiples estudios que existen en la literatura, así como a la Dexmedetomidina. Esta última tiene una selectividad alfa-2:alfa-1 de 1,600:1,7 veces mayor que la Clonidina. Su tiempo medio de eliminación es de aproximadamente 2 horas, mientras que el de la Clonidina es de 8 horas. El tiempo medio de distribución de la Dexmedetomidina es de 5 minutos, y el de la Clonidina de 10 minutos.⁶ A continuación, por su importancia, se realiza una comparación de las propiedades de ambos medicamentos en la Tabla 1.¹

	Clonidina	Dexmedetomidina
<i>Selectividad α_2/α_1</i>	Moderada	Alta
<i>Selectividad por subtipo α_2</i>	No	No
<i>Unión a sitios de Imidazoline</i>	Si	Si
<i>Eficacia agonista α_2</i>	Agonista parcial	Agonista puro
<i>Lipofilidad</i>	Alta	Muy alta
<i>Efecto en FC</i>	Reducción	Reducción
<i>Efecto en TA</i>	Bajas dosis > reducción Altas dosis > incremento	Bajas dosis > reducción Altas dosis > incremento

Tabla 1.

Hay varias consideraciones para el uso de agonistas adrenérgicos α_2 en Anestesia, como se expone en la Tabla 2.²

	Ventajas	Desventajas	Potenciales ventajas
<i>Mayores</i>	Preservación de la estabilidad hemodinámica (Previene cambios bruscos en la FC y TA). Ansiolisis, sedación, analgesia sin depresión respiratoria.	Hipertensión (Administración en bolo de altas dosis)	Preserva la función renal en presencia de un estímulo nocivo. Limita el incremento de la PIC y la PIO. Disminuye la rigidez muscular inducida por narcóticos. Broncodilatación.
<i>Menores</i>	Limitación del uso de anestésicos potencialmente tóxicos. Hipotensión controlada.	Hipotensión, bradicardia, "rebote" (solo con uso prolongado).	

Tabla 2.

- *Efectos Adversos.*

Hay reportes en los que se describe una hipertensión aguda y bradicardia posterior a un bolo IV y puede persistir la bradicardia como presentarse hipotensión. Se pueden evitar estos efectos eligiendo la vía de administración y la velocidad de esta así como calcular adecuadamente la dosis para producir el efecto deseado.²

- *Reversión de los efectos de los agonistas alfa-2.*

Asimismo, podemos tocar el punto de los antagonistas, aunque todavía no hay antagonistas selectivos alfa-2 disponibles, hay una serie de medicamentos que han demostrado tener un efecto en antagonizar los efectos de los agonistas alfa-2, tales como la Fentolamina, un bloqueador alfa adrenergico no selectivo, aunque este medicamento no penetra fácilmente la barrera hemato-encefálica, por lo que no puede antagonizar el efecto central de las agonistas. El Idazoxan es un antagonista relativamente específico de los receptores adrenérgicos alfa-2, pero a la vez tiene algunos efectos sobre los receptores alfa-1. El Atepiplomazol es por lo menos 100 veces más selectivo que el Idazoxan por los receptores alfa-2, y no tiene efectos neuroquímicos más que incrementar la conversión central de norepinefrina.²¹⁰⁰

- *Diferentes usos de los agonistas alfa-2.*

Se han reportado una gran cantidad de usos para los agonistas alfa-2 en diferentes situaciones clínicas, como lo exponemos a continuación en la Tabla 3.²

<i>Enfermedad</i>	<i>Efecto</i>
CARDIOVASCULAR	
Hipertensión	Disminuye TA
Insuf. Cardíaca Cong.	Disminuye poscarga
Angina de pecho.	Disminuye consumo de O ₂
Infarto al Miocardio	Incrementa la tasa aporte/consumo
PSIQUIATRÍA	
Adicción a opioides	Disminuye Sx de supresión
Otras adicciones	Disminuye Sx de supresión
Ataques de pánico	Ansiolisis
Manía / Hiperactividad	Disminuye la actividad
SIST. NERV. CENTRAL	
Psicosis de Korsakoff	Incrementa la memoria
Esclerosis Múltiple	Disminuye la espasticidad
Paraplejia espástica	Disminuye el reflejo miccional
Neuralgia	Analgesia
Migraña	Disminuye la cefalea
MISCELANEOS	
Quimioterapia	Antiemético

Tabla 3.

- *Uso Pre-anestésico.*

Ya que tanto la sedación como la ansiolisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa-₂ tienen ambos efectos, estos medicamentos pueden cubrir este propósito.⁸ Aanta y colaboradores realizaron un estudio en el cual midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes premedicados con Midazolam o Dexmedetomidina sometidos a cirugía ginecológica menor. En ambos se encontró disminuida la concentración de noradrenalina, pero solo en el grupo de Dexmedetomidina se atenuó la respuesta de las catecolaminas ante la anestesia y la cirugía, de la misma manera, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar fue significativamente menor en los pacientes premedicados con Dexmedetomidina.⁷ Se ha reportado que en pacientes premedicados con agonistas alfa-₂, las dosis de inducción de Tiopental o Propofol se ven reducidas.⁸ La premedicación con Dexmedetomidina atenúa las respuestas hemodinámicas a la IOT, disminuye las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la

anestesia, disminuye los requerimientos de anestésicos inhalados y opioides perioperatorios con solo una leve depresión respiratoria, de igual manera, disminuye la presencia de escalofrío postoperatorio.¹¹

- *Uso Trans-anestésico.*

Uno de los principales hallazgos con el uso de los agonistas alfa-₂ fue el hecho de disminuir la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatoria como postoperatoria. De igual manera se ha reportado una disminución en los requerimientos de anestésicos, tanto narcóticos como anestésicos inhalatorios.^{6,8}

Otros de los efectos encontrados de estos medicamentos en el SNC es la habilidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que la anestesia sea intravenosa, inhalatoria o regional.⁸

El incremento en la presión intraocular de los pacientes tratados con agonistas alfa-₂ se encuentra atenuada al momento de la laringoscopia e intubación orotraqueal. Reportes recientes soportan el hecho de que esto puede ser debido a una reducción en la producción y a un aumento de la absorción del humor acuoso.⁸

- *Uso Post-anestésico.*

Se ha reportado que los agonistas alfa-₂ son de utilidad en los pacientes agitados hipertensos en la unidad de cuidados post-anestésicos. En pacientes programados para cirugía electiva de oído, nariz o faringe bajo anestesia general, la incidencia de escalofrío posquirúrgico (40%) pudo ser eliminado administrando agonistas alfa-₂. De igual manera se eliminó el escalofrío en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla bajo anestesia epidural.^{6,8} Encontramos que en diferentes estudios se reportan menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administró algún agonista alfa-₂ antes o durante la cirugía; o inclusive como analgésicos para el control del dolor en el mismo post-operatorio.^{8,9}

- *Otros usos.*

Otra característica de los agonistas alfa-2 en la clínica es la ansiolisis, la cual es comparable con la producida por las benzodizepinas, aunque, a dosis altas puede producir estados de ansiedad al activar de manera no selectiva los receptores alfa-1. De igual manera, la activación de estos receptores produce una analgesia potente, tanto a nivel espinal como supraespinal. Los opioides y los agonistas alfa-2 producen su efecto analgésico a través de receptores independientes uno del otro, aunque ambos tipos de agentes tienen una vía de transducción similar para su mecanismo efector. Otro uso importante en la clínica es su utilidad para el tratamiento de las adicciones y los síndromes de supresión, como del alcohol, benzodizepinas, inclusive de narcóticos como el Fentanil.

La Dexmedetomidina es un agonista adrenérgico alfa-2, siendo un dextro estereoisómero de la medetomidina, medicamento utilizado en veterinaria para la sedación de animales.

Su uso solo se encuentra autorizado por la FDA (Food & Drugs Administration) para sedación en UTI (Unidad de Terapia Intensiva) por un periodo no mayor de 24 horas.^{1,2,9,10} En el estudio realizado por Riker y Ramsay en el que utilizaron la Dexmedetomidina para sedación de pacientes intubados en la UCI comparados con otro grupo sedados con Midazolam encontraron que la reducción de la FC fue mayor en el grupo de Dexmedetomidina, la TA sistólica se mantuvo en ambos grupos sin cambios y no se encontraron alteraciones hemodinámicas en ningún grupo.³

Las acciones farmacológicas como la reducción en la frecuencia cardíaca y la presión arterial posterior a la administración de dosis bajas, o con incremento de la presión arterial después de administrar altas dosis, la contracción del músculo liso, sedación, sueño, analgesia y potenciación de los anestésicos con altas dosis han sido reportadas en varios estudios, inclusive, como anestésico único en estudios con animales.¹

OBJETIVOS.

Establecer la efectividad de la Dexmedetomidina como premedicación en Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales.

Comparar la estabilidad hemodinámica de la Dexmedetomidina y el Midazolam utilizados como premedicación en pacientes sometidos a dicha cirugía.

JUSTIFICACIÓN.

Debido al auge de la Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales en los últimos años y a la frecuencia elevada de alteraciones hemodinámicas que se presentan en los pacientes durante la infiltración de lidocaína con epinefrina, buscamos una alternativa para atenuar dichos efectos, así como proporcionar mayores beneficios a los pacientes.

HIPÓTESIS.

Ha: Los pacientes que recibieron Dexmedetomidina como medicación preanestésica tendrán menores efectos hemodinámicos al momento de la infiltración que los pacientes premedicados con Midazolam.

TIPO DE ESTUDIO.

El presente es un estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo.

MATERIAL Y METODOS.

Se asignaron aleatoriamente 40 pacientes ASA I-II, que cumplieran con los criterios de inclusión y que fueran sometidos a cirugía endoscópica de senos paranasales, en 2 diferentes grupos. Los pacientes asignados al primer grupo denominado "D" fueron medicados con Dexmedetomidina a dosis de 1 microgramo por kilogramo de peso en infusión intravenosa por no menos de 20 minutos. Los pacientes asignados al segundo grupo denominado "M" fueron medicados con Midazolam a dosis de 7.5 mg vía oral en su habitación de la Unidad de Cirugía Ambulatoria por lo menos 20 a 30 minutos antes de ser llevados a la

sala de operaciones. La cirugía siempre fue realizada por el mismo cirujano y la anestesia administrada por el mismo anesthesiólogo.

La infiltración por parte del cirujano se realizó con lidocaína con epinefrina al 2%, agregando al frasco de 50 ml 750 μ g de adrenalina quedando a una concentración de 20 μ g por ml. Los 3 puntos anatómicos de infiltración se ilustran a continuación, recordando que ésta es bilateral.



Origen superior y anterior del cornete medio



Agujero palatino mayor.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad y sexo que fueran a ser sometidos a cirugía endoscópica de senos paranasales y sin contraindicaciones para el uso de cualquiera de los 2 medicamentos.

La monitorización fué estándar para todos los pacientes de los 2 grupos, (EKG en II y v5, PANI, SpO₂, EtCO₂, RNM, pletismografía, capnografía y análisis de anestésicos).

Respecto a la inducción anestésica se utilizaron los mismos medicamentos a las dosis de acuerdo al peso ideal en todos los pacientes; Lidocaína simple al 2% a

1 mg/Kg, Fentanil a 2 µg/Kg, Propofol a 2 mg/Kg, Bromuro de Rocuronio a 0.6 mg/Kg, previa preoxigenación con mascarilla facial por 5 minutos. Se dió apoyo ventilatorio hasta alcanzar una relajación adecuada de acuerdo al estimulador neuromuscular y bajo laringoscopia directa se colocó TET Mallincrodt predoblados de diámetro adecuado para cada paciente, se conectó a circuito de anestesia y se administró O₂ a 3 litros por minuto junto con Sevofluorano a 2 V% (volúmenes por ciento). Durante todo el transanestésico se midió la TA cada 5 minutos. En el momento de la infiltración por parte del Otorrinolaringólogo se inició la medición de PANI de modo continuo, de la misma manera se evaluó la presencia de trastornos del ritmo, cambios en el S-T, etcétera.

La emersión fue por metabolismo de fármacos, se aspiraron los pacientes, se extubaron bajo criterios de extubación y se trasladaron a el área de recuperación donde permanecieron con O₂ suplementario, monitorizados con EKG, PANI, SpO₂ y pletismografía, dándose por terminado el procedimiento quirúrgico y anestésico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para realizar el analisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 11. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizo la prueba de T de Student.

Se compararon en ambos grupos la Edad, Sexo, TASMx, TASMn, TASPr, TADMx, TADMn, TADPr, TAMMx, TAMMn, TAMPr, FCMx, FCMn y FCPR, así como la presencia o no de arritmias.

RESULTADOS.

Se estudiaron 40 pacientes, 20 en el grupo de Dexmedetomidina (Grupo D) y 20 en el grupo de Midazolam (Grupo M), el rango de edad de los 40 pacientes fluctuó entre los 13 y los 57 años, con media de 33.30±11.85 años. Respecto al sexo, encontramos que el 52.5% de todos los pacientes (n=21) fueron del sexo femenino y un 47.5% (n=19) fueron del sexo masculino, encontrando entre ambos grupos una $p > 0.05$, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos al comparar esta variable. De igual manera, al comparar la presencia de trastornos del ritmo o cambios en el S-T en ambos grupos encontramos que el 20% (n=4) de los pacientes del Grupo D presentó algún trastorno del ritmo como son extrasístoles supraventriculares aisladas y ritmo nodal, mientras que en el Grupo M el 40% de los pacientes (n=8) presentó alguna alteración del ritmo como las citadas anteriormente o extrasístoles ventriculares, depresión del segmento S-T entre otras, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en este aspecto debido al tamaño de la muestra.

A continuación se describen las variables estadísticamente no significativas de la población estudiada dividida en los dos grupos en la Tabla 4 y las diferencias en los valores hemodinámicos en la Tabla 5.

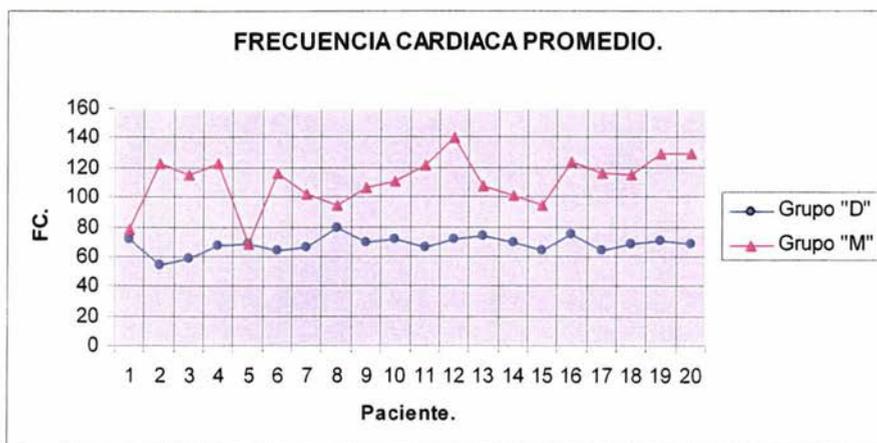
Variable	“Grupo D” Dexmedetomidina	“Grupo M” Midazolam
Relación Mujer:Hombre	11:9	10:10
Rango de edad	15 a 54 años	13 a 57 años
Promedio de edad	32.6 años	33.9 años
Relación ASA I:II	17:3	16:4
Trastornos del ritmo	4	8

Tabla 4. $p < 0.01$

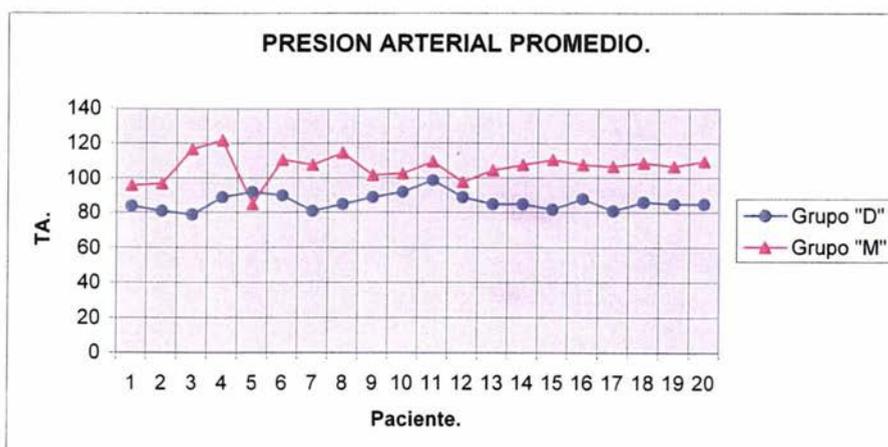
Variable (mmHg)	Grupo “D”	Grupo “M”	Diferencia mmHg	Valor P	IC 95%
TASMx	140.20± 9.36	190.25±28.68	50.05	<0.01	-63.70 a -36.39
TASMn	80.70±8.11	92.75±6.91	12.05	<0.01	-16.8 a -7.22
TASPr	110.25±6.086	143.75±14.15	33.50	<0.01	-40.47 a -26.52
TADMx	90.00±6.6	110.6±11.43	20.6	<0.01	-26.57 a -14.62
TADMn	59.6±7.61	66.15±6.96	6.5	<0.01	-11.22 a -1.8
TADPr	74.55±5.19	88.10±6.79	13.55	<0.01	-40.47 a -26.52
TAMMx	106.55±6.25	137.35±14.78	30.8	<0.01	-39.06 a -23.53
TAMMn	66.40±6.25	76.15±7.49	9.75	<0.01	-14.16 a -5.33
TAMPr	86.35±4.78	106.45±8.178	20.1	<0.01	-24.38 a -15.81
FCMx	82.90±7.36	153.40±28.18	70.5	<0.01	-83.68 a -57.31
FCMn	54.20±4.89	68.90±13.65	14.70	<0.01	-21.26 a -8.13
FCPr	68.40±5.7	110.95±17.36	42.55	<0.01	-50.83 a -34.26

Tabla 5. $p < 0.01$

Como se aprecia en la tabla 5, en el grupo de Dexmedetomidina todos los valores de tensión arterial y frecuencia cardiaca fueron menores que los del grupo de Midazolam, lo cual fue estadísticamente significativo, representándose los datos en las gráficas 1 y 2.



Gráfica 1.



Gráfica 2.

Como se observa, los valores de FC y de TA obtenidos por los pacientes medicados con Dexmedetomidina fueron significativamente menores que los obtenidos por los pacientes medicados con Midazolam, así mismo existe una menor fluctuación entre los diferentes valores demostrando una mayor estabilidad hemodinámica.

DISCUSIÓN.

Basados en la literatura mundial, en el presente estudio utilizamos tanto el Midazolam como la Dexmedetomidina como premedicación, con la finalidad de determinar si existe ventaja con el uso de ésta última en la estabilidad hemodinámica durante el transanestésico.

Se escogió la Cirugía Endoscópica de Senos Paranasales debido a la frecuencia con que este procedimiento se realiza en nuestro hospital. Además, el otorrinolaringólogo utiliza la infiltración transoperatoria de lidocaína con epinefrina con la cual el Anestesiólogo se enfrenta a un incremento importante de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, así como la posible presencia de trastornos del ritmo.

Debido a la escasa literatura existente respecto al uso de agonistas adrenérgicos en cirugía otorrinolaringológica, sólo encontramos el estudio realizado por Woodcok y colaboradores donde se examinó el uso de Clonidina como medicación preanestésica en pacientes programados para cirugía tanto de oído medio como nasal.² Nosotros usamos la Dexmedetomidina debido a que los pacientes de este estudio serían sometidos a cirugía ambulatoria, y a que la vida media de la Dexmedetomidina (2 horas) es menor a la de la Clonidina I.V. (5 a 7 horas).

Se ha reportado que en pacientes premedicados con agonistas alfa-₂, las dosis de inducción de Tiopental o Propofol se ven reducidas.^{4,8} De igual manera, con la premedicación con Dexmedetomidina se observó disminución de la respuesta hemodinámica a la IOT, disminución de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la anestesia, disminución de los requerimientos de anestésicos inhalados y opioides perioperatorios, con solo una leve depresión respiratoria, así como atenuación del escalofrío postoperatorio.^{2,11}

Hay que hacer hincapié en que la concentración de Adrenalina utilizada en nuestro estudio es 4 veces mayor a la utilizada normalmente en el mercado, (lidocaína con epinefrina al 2% a una concentración de 5 µcg/ml) y ésta es usada con el fin de disminuir el sangrado en el lecho quirúrgico. A pesar de ello, el grupo de pacientes a los que se les aplicó Dexmedetomidina, debido a su efecto inhibitorio en la liberación de Norepinefrina, presentaron valores hemodinámicamente menores (de TA y FC) comparados con los pacientes a los que se les administró Midazolam.

Debido a la escasa literatura en la que se reporten los beneficios de la Dexmedetomidina en la respuesta hemodinámica transoperatoria, es difícil hacer una comparación con nuestros resultados, aun así, es evidente que la Dexmedetomidina demostró ser muy superior y efectiva en atenuar la respuesta hemodinámica a la infiltración de adrenalina, a pesar de la dosis utilizada por el grupo de Otorrinolaringólogos en este tipo de cirugías.

CONCLUSIONES.

Demostramos que la Dexmedetomidina, debido a sus bondades, puede ser utilizada como medicación preanestésica en sustitución del Midazolam, ya que ambos producen sedación, pero, gracias a los efectos hemodinámicos inherentes a la Dexmedetomidina, atenúa la respuesta a la infiltración de lidocaína con adrenalina durante la cirugía endoscópica de senos paranasales.

Por otro lado, este estudio abre el camino para que la Dexmedetomidina sea utilizada en otro tipo de cirugías, en las cuales la infiltración con lidocaína con epinefrina que es de uso cotidiano y generan alteraciones hemodinámicas y trastornos del ritmo importantes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Aanta, R; Scheinin, M. *Alpha₂-adrenergic agents in anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 433-448.
2. Maze, M; Tranquilli, W; *Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia*. Anesthesiology 1991, 74: 581-605.
3. Riler, R; Ramsay, M; Richard, P; Jorden, V; *Dexmedetomidine provides effective long-term sedation for intubated ICU patients when compared with midazolam: a randomized open-label pilot study*. Chest Volume 120(4) Suppl. October 2001 p 260S.
4. Brown, D; Avramov, M; Tuman, K; Ivankovick, A; *The effect of Dexmedetomidine on EEG-Bispectral index*. Anesthesia & Analgesia Volume 88(2S) February 1999 p 52S.
5. Maze, M; Fujinaga, M; *[alpha]₂ adrenoceptors in pain modulation: which subtype should be targeted to produce analgesia?* Anesthesiology Volume 92(4) April 2000, p 934.
6. Kamibayashi, T; Maze, M; *Clinical uses of [alpha]₂-adrenergic agonists*. Anesthesiology Volume 93(5) November 2000 pp 1345-1349.
7. Aantaa, R; Jaakola, M; Kallio, A; Scheinin, M; Vuorinen, J; *A comparison of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery*. British Journal of Anaesthesia, Vol 67(4), 1991.
8. Hayashi, Y; Maze, M; *Alpha₂ adrenoceptor agonists and anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia. 1993; 71:108-118.
9. Shahbaz, A; Thomas,E; *The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation*. Anesthesia & Analgesia. Volume 95(2) August 2002 pp 461-466.
10. Nelson, L; Lu, J; Guo, T; Saper, C; Franks, N; Maze, M; *The [alpha]₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-prompting pathway to exert its sedative effects*. Anesthesiology Volume 98(2) February 2003 pp 428-436.
11. Stoelting, R; *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Editorial Lippincott – Raven. Tercera edición. 1999. USA. pp 307.