

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



ANESTESIOLOGÍA

***“ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LA DEXMEDETOMIDINA VS
MIDAZOLAM EN LA CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA DEL
SEVOFLUORANO”***

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA:**

Dra. Lizeth Galarza Ruiz (Médico Residente del tercer año)

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Dr. Armando Ávila López (Médico adscrito y Asesor de tesis)

No. de Registro UNAM: 367.2006

México, D. F. 2006



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.

TESIS DE ESPECIALIDAD

TÍTULO:

***“ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LA DEXMEDETOMIDINA VS
MIDAZOLAM EN LA CONCENTRACION ALVEOLAR MINIMA DEL
SEVOFLUORANO”***

Aprobada por:

Dr. Wilfredo Jiménez Hernandez
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hosp. Gral. “Dr. Fernando Quiroz G.”

Dra. Verónica Palafox Martínez
Médico Adscrito del Servicio de
Anestesiología
y Primer Vocal del Jurado.

Dr. M. Jorge Rosas García
Jefe del Servicio de Anestesiología y
Presidente
del Jurado.

**Dra. Ma. de los Angeles Bernal
Netzahualcoyotl**
Médico Adscrito del Servicio de
Anestesiología
y Segundo Vocal del Jurado.

Dr. Armando Avila López
Profesor Titular del Curso de
Especialización,
Asesor de Tesis y Secretario del
Jurado.

Dr. Rudolf Walliser Rosenkranz
Médico Adscrito del Servicio de
Anestesiología
y Tercer Vocal del Jurado.

No. de Registro UNAM: 367.2006

México, D. F. 2006

A MI FAMILIA

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que de alguna manera me han apoyado y prestado su ayuda para la realización de esta tesis:

A Dios por estar siempre a mi lado y por permitirme estar aquí.

A mis padres Imelda y Rafael con mucho amor y admiración por su cariño, paciencia y confianza que depositan en mi.

A mis hermanos con cariño Elizabeth, Iveth y Rafael por que siempre están a mi lado impulsándome a ser mejor y entregándome todo su amor.

A mis tíos Nora, Marisela, Margarita, Ramón y a mis primos Mayra, Ramón y Daniel, por su cariño y apoyo incondicional.

Con amor a mis abuelos que me han dado lo mejor de su vida.

A mis amigos con gran admiración y cariño por estar a mi lado siempre y por su gran corazón en especial a Claudia, Elizabeth y Noemi.

Al Dr. Armando Ávila López por aceptar ser mi asesor y transmitirme los conocimientos necesarios para el diseño y desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Verónica Palafox Martínez por su gran ayuda y apoyo incondicional, así como por transmitirme su inquietud por saber más acerca de la anestesiología.

Al Dr. Jorge Rosas García, Jefe del Servicio de Anestesiología por su apoyo, sus consejos y sobre todo por su cariño.

A mis adscritos del servicio de Anestesiología con admiración y respeto pues han sido mis guías a lo largo de estos tres años.

A mis compañeros por su colaboración y amistad sin las cuales no hubiera podido realizar este trabajo.

A todos estos y a los que olvido, Gracias por apoyarme a realizar parte de éste camino en mi vida.

ÍNDICE

Índice.....	V
Resumen.....	VIII
Summary.....	X

1. INTRODUCCIÓN.....12

1.1. AGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-2.....12

1.1.1. Receptores adrenérgicos.....	12
- Clasificación de los receptores adrenérgicos.....	12
- Estructura de los receptores adrenérgicos.....	15
1.1.2. Receptores adrenérgicos alfa-2.....	15
- Mecanismos bioquímicos de respuesta celular.....	16
- Funciones fisiológicas de los receptores adrenérgicos alfa-2.....	16
- Subdivisión de los receptores adrenérgicos alfa-2.....	17
1.1.3. Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.....	19
- Acciones farmacológicas.....	19
1.1.4. Dexmedetomidina.....	22
- Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico.....	24
- Farmacocinética.....	25
- Daño hepático.....	26
- Daño renal.....	27
- Farmacodinamia.....	27
- Efectos adversos.....	31

1.2. BENZODIACEPINAS.....33

1.2.1. Ácido γ -aminobutírico (GABA) y receptores GABAérgicos.....	33
- Farmacología y estructura del receptor GABAA.....	33
- Modulación de los receptores GABAA.....	35
1.2.2. Benzodiazepinas.....	36
- Receptores GABAA sensibles a benzodiazepinas.....	36

- Mecanismo de acción.....	38
- Acciones farmacológicas.....	39
1.2.3. Midazolam.....	41
- Mecanismo de acción.....	43
- Farmacocinética.....	43
- Farmacodinamia.....	45
- Efectos adversos.....	48
1.3. ANESTÉSICOS INHALATORIOS.....	49
1.3.1. Historia.....	49
1.3.2. Características físico-químicas.....	50
1.3.3. Concentración alveolar mínima.....	52
1.3.4. Mecanismo de acción.....	54
1.3.5. Farmacocinética: captación y eliminación.....	57
1.3.6. Acciones farmacológicas.....	59
1.3.7. Efectos adversos.....	62
1.3.8. Sevoflurano.....	63
1.4. INTERACCIÓN ENTRE AGENTES ANESTÉSICOS.....	68
2. JUSTIFICACIÓN.....	73
3. OBJETIVOS.....	74
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	75
4.1 Tipo de estudio.....	75
4.2. Pacientes.....	75
4.3. Criterios de inclusión.....	75
4.4. Criterios de exclusión.....	76
4.5. Grupos.....	76
4.6. Material y recursos.....	76
4.7. Preparación y monitorización de los pacientes.....	77
4.8. Método anestésico.....	77
4.9. Estudio estadístico.....	79

5. RESULTADOS	79
- Parámetros cardiovasculares.....	80
- Dosis del narcótico.....	81
- Concentración alveolar mínima.....	81
6. DISCUSION	81
6.1. Grupo de edad y sexo.....	83
6.2. Tipo de cirugía.....	85
6.3. Frecuencia cardiaca.....	86
6.4. Tensión arterial sistólica.....	87
6.5. Tensión arterial diastólica.....	88
6.6. Concentración alveolar mínima.....	89
6.7. Tasa de Fentanyl	90
6.8. Promedio de tiempo anestésico.....	91
7. CONCLUSIONES	92
8. ANEXOS	94
8.1. Hoja de consentimiento informado.....	94
8.2. Hoja de recolección de datos.....	95
9. BIBLIOGRAFIA	96

RESUMEN

El clorhidrato de Dexmetomidina (Precedex) es un agente que ha demostrado mayor afinidad que clonidina como agonista de los adrenergicos alfa2. Los estudios clínicos de fase III sobre sedación en terapia intensiva ha demostrado que Dexmetomidina es un sedante alfa 2 con propiedades analgésicas. Su peso molecular es de 236.7. El principio activo de Precedex es la Dexmetomidina, diastereómero farmacológicamente activo de la medetomidina, agente altamente lipófilo con gran afinidad por los adrenergicos alfa2. La unión promedio a proteínas es de 93.7%. El sexo y la insuficiencia renal no inciden sobre la unión proteica. La dexmetomidina se excreta por orina en el 95% y materia fecal el 4%, la vida media de eliminación terminal es de 2 horas aproximadamente.

El objetivo del estudio fue demostrar el efecto de reducción de la concentración alveolar mínima del sevoflurano sin repercusiones hemodinámicas, al utilizar la dexmedetomidina durante la Anestesia General en comparación con la utilización de midazolam, evaluando su efecto analgésico y anestésico disminuyendo los requerimientos del narcótico, así como el riesgo-beneficio para la evolución satisfactoria de los pacientes durante el procedimiento anestésico.

Se estudiaron pacientes adultos de ambos sexos, que fueron seleccionados aleatoriamente con una distribución del sexo de 64% del sexo femenino y 36% del sexo masculino, tal como se muestran en las gráficas 1 y 2, que fueron intervenidos quirúrgicamente para cirugía general, laparoscópica, urológica, ORL entre otros, como se distribuye en el gráfico 3, en un periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2006 al 30 agosto de 2006. Se conjuntaron en tres grupos de estudio, Grupo A con 30 pacientes, Grupo B con 30 pacientes y el Grupo C con 30 pacientes, con una edad promedio para el grupo A de 39 ± 10 años de edad, para el grupo B de 33 ± 9 años de edad, y para el grupo C de 41 ± 7 . Una vez en el quirófano, a los pacientes se les registró la presión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria, se les colocó un sistema para el monitoreo de electrocardiograma y la oximetría de pulso en forma continua, A todos los pacientes de los tres grupos para la intubación orotraqueal, se aplicó la misma inducción anestésica con atropina a dosis de 10 mcg,

posteriormente una narcosis basal con fentanyl a dosis de 2 mcg / kg, como inductor se utilizó propofol a dosis de 2 mg / kg y de relajante neuro-muscular se aplicó vecuronio a dosis de 100 mcg /kg. Los asignados al primer grupo (denominado "A") fueron medicados con fármacos convencionales utilizados durante la anestesia general de manera habitual sin utilizar dexmedetomidina ni midazolam. Los pacientes del segundo grupo (denominado "B") fueron medicados con dexmedetomidina con una dosis de impregnación de 0.5 µg / Kg administrada en 20 minutos, posteriormente se iniciaba la inducción con los fármacos convencionales, para seguir con una infusión continua por goteo durante el procedimiento quirúrgico de 1.0 µg / Kg / hr, suspendiéndose 20 minutos antes de concluir el acto quirúrgico. Los pacientes del tercer grupo (denominado "C") fueron medicados con Midazolam en dosis de 100 µg/Kg y posteriormente se les administraron los mismos fármacos convencionales agregando como agente inhalatorio el sevoflurano a requerimiento de cada grupo.

Durante todo el transanestésico se midió la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la Saturación de O₂ por oximetría, la CAM, el CO₂ espiratorio y la temperatura cada 20 minutos de modo continuo. El mantenimiento del narcótico en todos los grupos fue de acuerdo a los requerimientos y se hizo un cálculo de la tasa del narcótico (fentanyl), para el grupo A una tasa de 2.3 µg / Kg / hr, para el grupo B una tasa de 1.8 µg / Kg / hr, y para el grupo C una tasa de 2.2 µg / Kg / hr; observando una tendencia a la disminución en gráfica del comportamiento de la concentración alveolar mínima determinando así la diferencia estadística en la disminución del CAM del sevoflurano en el grupo que se utilizó Dexmedetomidina (B).

Se observó un comportamiento estable de la combinación de un alfa 2 agonista y los anestésicos utilizados en la anestesia general con estabilidad de los efectos hemodinámicos y con disminución en los requerimientos del agente inhalatorio reflejados en la CAM así como disminución en los requerimientos del narcótico, por lo que se puede concluir que realmente el objetivo del estudio se cumplió al demostrar que los efectos analgésico y anestésico que posee la Dexmedetomidina al combinarla con los demás agentes otorga una Anestesia General Balanceada de gran calidad y seguridad para los pacientes.

SUMMARY

The Dexmedetomidine (Precedex) is an agent that has demonstrated bigger likeness that clonidina like agonist of the alpha adrenergic receptors 2. The clinical studies of phase III on sedation in intensive therapy have demonstrated that Dexmedetomidine is a sedative alpha 2 with analgesic properties. Their molecular weight is of 236.7. The active principle of Precedex is the Dexmedetomidine, d-isomeric pharmacologically active of the medetomidina, with great likeness for the alpha adrenergic receptors 2. The union average to proteins is of 93.7%. The sex and the renal inadequacy don't impact on the union with proteins. The dexmedetomidine is excreted by urine in 95% and excrement 4%, the half life of terminal elimination is approximately of 2 hours.

The objective of the study was to demonstrate the effect of reduction of the minimum alveolar concentration of the sevofluorano without hemodynamic repercussions, when using the dexmedetomidine during the general balanced anesthesia in comparison with the midazolam use, evaluating its analgesic effect and anesthetic diminishing the requirements of the narcotic, as well as the risk-benefit for the satisfactory evolution of the patients during the surgery.

The patients of both sexes were studied that were selected of form aleatory with a distribution of the sex of 64% of the feminine sex and 36% of the masculine sex, just as they are shown in the graphs 1 and 2 that were intervened surgically for surgery laparoscopic, urological, ORL among other, like it is distributed in the graph 3, in one period understood among January 01 from the 2006 to the 30 August of 2006. We form three study groups, Group A with 30 patients, Group B with 30 patients and the Group C with 30 patients, with an age average for the group A of 39 ± 10 years of age, for the group B 33 ± 9 years old, and for the group C 41 ± 7 . once in the operating room, to the patients they were registered the systolic arterial pressure, diastolic, heart frequency and the breathing frequency, they were placed a system for the electrocardiogram monitored and the satO₂ for pulse in continuous form, all the patients of the three groups for the tracheal intubations, the same anesthetic induction was applied with atropine to dose of 10 mcg, later on a basal narcosis with fentanyl to dose of 2 mcg / kg, as

inductor propofol was used to dose of 2 mg / kg and of neuromuscular relaxant vecuronium was applied to dose of 100 mcg / kg. Those assigned to the first group (denominated "A") they were prescribed with conventional medication used during the general anesthesia in a habitual way without using dexmedetomidine neither midazolam. The patients of the second group (denominated "B") they were prescribed with dexmedetomidina with a dose of impregnation of 0.5 µg / Kg administered in 20 minutes, later on the induction began with the conventional medication, to continue with a continuous infusion for leak during the surgical procedure of 1.0 µg / Kg / hr, being suspended 20 minutes before concluding the surgical act. The patients of the third group (denominated "C") they were prescribed with Midazolam in dose of 100 µg/Kg and later on they were administered the same conventional medication adding as agent inhalator the sevoflurano to requirement of each group.

During the whole period anesthetic the systolic arterial tension, the tension arterial diastolic, the heart frequency was measured, the breathing frequency, the Saturation of O₂ for pulse, the CAM, the pCO₂ and the temperature every 20 minutes in a continuous way. The maintenance of the narcotic in all the groups was according to the requirements and a calculation of the rate of the narcotic was made (fentanyl), for the group A an rate of 2.3 µg / Kg / hr, for the group B a rate of 1.8 µg / Kg / hr, and for the group C a rate of 2.01 µg / Kg / hr; observing a tendency to the decrease in graph of the behaviour of the minimum alveolar concentration determining this way the statistical difference in the decrease of the CAM of the sevoflurano in the group that Dexmedetomidine was used (B).

A stable behaviour of the combination of an alpha 2 agonist and the medication used in the General Anesthesia with stability of the hemodynamic effects was observed and with decrease in the agent inhalator requirements reflected in the CAM as well as diminutions in the requirements of the narcotic, for what you can conclude that the objective of the study was really completed when demonstrating that the analgesic effects and anesthetic that the Dexmedetomidine possesses when combining it with the other agents grant a Balanced General Anesthesia of great quality and security for the patients.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. AGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-2

1.1.1. RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos forman parte del sistema nervioso simpático mediando las diferentes acciones de las catecolaminas endógenas, constituyendo la noradrenalina el neurotransmisor principal de este sistema. Desde su descubrimiento hasta la actualidad estos receptores se han estudiado ampliamente al representar una población de gran importancia en el mantenimiento de la fisiología de del hombre. Se encuentran distribuidos ampliamente por todo el organismo, localizándose en diferentes tejidos como el sistema nervioso central, células musculares lisas de vasos, riñones, hígado, corazón, etc. Entre las acciones propias del sistema adrenérgico que interesan desde un punto de vista anestésico, se encuentran: la modulación de la conciencia a nivel cortical, el procesamiento de los estímulos sensitivos y la modulación de los requerimientos anestésicos (Mason y Ángel, 1983; Mueller y col, 1975).

Clasificación de los receptores adrenérgicos

La primera clasificación de los receptores del sistema adrenérgico la realizó Ahlquist en 1948 basándose en sus acciones farmacológicas y no en su función excitatoria o inhibitoria, como ciertos investigadores habían sugerido previamente. Ahlquist estudió los efectos de 5 catecolaminas sobre 8 funciones fisiológicas diferentes, observando un efecto muy marcado de las catecolaminas sobre 5 de las funciones, no siendo igualmente potente el efecto ejercido en las otras 3 funciones. En base a esto postuló la posible existencia de dos poblaciones diferentes de receptores adrenérgicos, a unos los llamó "alfa" y a otros "beta".

Posteriormente, Lands y col (1967) dividieron los receptores beta adrenérgicos en β_1 y β_2 basándose en sus características farmacológicas. Estos autores compararon la potencia relativa de 15

aminas agonistas o simpaticomiméticas sobre la inducción de lipólisis, la estimulación cardíaca y la relajación de la musculatura lisa vascular y bronquial, lo que utilizaron para dividir los receptores beta adrenérgicos en β_1 y β_2 . La existencia de dos subtipos de receptores beta adrenérgicos ha sido demostrada posteriormente gracias al desarrollo de agentes antagonistas selectivos y mediante estudios de unión a ligandos (“radioligand binding studies”) (Minneman y col, 1979).

La subdivisión de los receptores alfa adrenérgicos ha recorrido un camino mucho más tortuoso que la de los receptores beta adrenérgicos. En 1971, cuatro grupos diferentes de investigadores de forma independiente sugirieron la existencia de receptores alfa adrenérgicos pre-sinápticos que regularían la liberación de noradrenalina (Farnebo y Hamberger, 1971; Kirpekar y Puig, 1971; Langer y col, 1971; Starke, 1971). Por ejemplo, Kirpekar y Puig (1971) sugirieron que “la noradrenalina que es liberada por estimulación nerviosa actúa sobre los receptores alfa adrenérgicos localizados en la membrana pre-sináptica para inhibir su propia liberación”. Más tarde, Dubocovich y Langer (1974) por un lado y Starke y col (1974) por otro, demostraron que los receptores alfa adrenérgicos pre-sinápticos y post-sinápticos eran diferentes, lo cual llevó a Langer (1974) a proponer que “el receptor alfa adrenérgico que media la respuesta del órgano efector se debería llamar α_1 , mientras que el receptor alfa pre-sináptico regulador de la liberación de neurotransmisor debería ser llamado α_2 ”. Esta primera subdivisión estaría basada en la supuesta localización anatómica y las funciones fisiológicas, estando localizados los receptores α_1 a nivel post-sináptico, mediadores de efectos vasoconstrictores y otros efectos simpaticomiméticos, mientras que los α_2 estarían localizados a nivel pre-sináptico, constituyendo los autorreceptores inhibidores que responden a la presencia de noradrenalina en la unión sináptica para inhibir una mayor liberación de neurotransmisor (Langer, 1974). Sin embargo, estudios posteriores revelaron la presencia de receptores α_2 a nivel post-sináptico en diversos tejidos orgánicos con distintas funciones fisiológicas (*Tabla 1*). Berthelson y Pettinger (1977), incluyeron dentro del concepto de receptores alfa adrenérgicos otros receptores, tales como los que se encuentran en los órganos neuroendocrinos, que eran similares a los receptores pre-sinápticos en términos de potencia frente a agentes agonistas y antagonistas. Estos autores sugirieron la existencia de, al menos, dos subtipos farmacológicamente diferentes de receptores alfa

adrenérgicos: los α_1 y los α_2 . La clasificación a partir de ese momento se comenzó a basar en la afinidad relativa de los diferentes agentes antagonistas por uno u otro tipo de receptor como criterio para su identificación (Starke, 1981).

<i>Localización</i>	<i>Función</i>
Tejido adiposo	Inhibición de la lipólisis
Sistema nervioso central	Neurotransmisión, efectos complejos.
Adenohipófisis	Estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento
Riñón (células yuxtaglomerulares)	Inhibición de la liberación de renina
Páncreas (células beta pancreáticas)	Inhibición de la liberación de insulina
Ojo	Reducción de la presión intraocular
Melanocitos	Inhibición del oscurecimiento de la piel inducido por la MSH en peces, ranas y lagartos
Plaquetas	Agregación
Presinápticamente en terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas	Inhibición de la liberación de neurotransmisores
Ganglios simpáticos	Hiperpolarización
Músculo liso de vasos	Contracción

Tabla 1. Funciones fisiológicas asociadas con los receptores alfa-2 adrenérgicos (Scheinin y MacDonald, 1989)

En un intento de definir los mecanismos bioquímicos asociados a los subtipos de receptores previamente clasificados, Wikberg (1979) por un lado, y Fain y García-Sainz (1980) por otro, observaron que existía una correlación entre estos mecanismos y la respuesta farmacológica obtenida. Su hipótesis era que “los receptores α_1 median los efectos secundarios a una elevación intracelular de calcio y un aumento de fosfatidilinositol, mientras que los α_2 median los efectos derivados de una inhibición de la adenilato-ciclasa” (Fain y García-Sainz, 1980). Sin embargo, como ya denotaron Bylund y U’Prichard (1983), existen otros mecanismos bioquímicos involucrados, aparte de los descritos anteriormente, en la mediación de los efectos de los receptores alfa adrenérgicos, principalmente en el caso de los α_2 . Estudios de unión a ligandos evidenciaron y apoyaron de manera adicional la subdivisión α_1 y α_2 (Bylund, 1985; Nahorski, 1985). En la actualidad, cada uno de estos receptores está perfectamente diferenciado en función de su

selectividad relativa frente a los diferentes agentes agonistas y antagonistas (Doze y col, 1989). Esta diferenciación se hace principalmente en base a los agentes antagonistas yohimbina y prazosín, siendo el prazosín un potente inhibidor de los receptores α_1 , mientras que la yohimbina lo es de los α_2 .

Estructura de los receptores adrenérgicos

Los receptores alfa y beta adrenérgicos se sitúan en las células a nivel de la membrana plasmática. Por su superficie externa o extracelular se unen con el neurotransmisor correspondiente, y por la cara interna se acoplan a una unidad proteica, que dependiendo del tipo de receptor puede ser estimulante o inhibidora. Los receptores β_1 , β_2 y α_2 son glucoproteínas con una estructura semejante entre sí, mientras que los α_1 son estructuralmente diferentes. Los receptores muscarínicos, los dopaminérgicos, los serotoninérgicos, los opiáceos y los de la adenosina presentan una estructura similar a la de los receptores β y α_2 adrenérgicos (Hayashi y Maze, 1993).

1.1.2. RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 2

Estos receptores intervienen en la mediación de múltiples funciones fisiológicas en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos. Por este motivo, se vienen utilizando diversos fármacos con acciones tanto activadoras como bloqueantes de estos receptores, dando como resultado una gran diversidad de efectos en los diferentes órganos y tejidos. Se ha demostrado que, de entre todos los fármacos agonistas y antagonistas de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos, tan solo los agentes agonistas de los receptores α_2 son capaces de dar lugar a efectos deseables en anestesia, tales como: analgesia, efecto ansiolítico, sedación y simpatolisis. Gracias a estos efectos estos fármacos son muy utilizados en el campo de la anestesiología clínica, bien de manera aislada o como coadyuvantes de la anestesia general. Desde los años 70, los agonistas de los receptores α_2 también han sido utilizados de manera satisfactoria para el tratamiento de pacientes con hipertensión, migrañas y como coadyuvantes de terapias de desintoxicación en alcohólicos y drogo-dependientes. Además de estas aplicaciones, se ha estudiado la posible utilización de la clonidina, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 , para

mejorar o atenuar la pérdida de memoria relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

Mecanismos bioquímicos de respuesta celular

Los componentes moleculares que participan en la transducción de la señal para producir los efectos farmacológicos de los agentes agonistas de los receptores α_2 , incluyen un receptor adrenérgico α_2 post-sináptico y una proteína G sensible a la toxina pertussis, los cuales se unen a la enzima adenilato ciclasa e inhiben su actividad, disminuyendo los niveles de AMP cíclico (AMPc) en el interior de la célula. Como consecuencia, se va a producir un descenso de la estimulación de protein-kinasas dependientes de AMPc y, por tanto, de la fosforilación de proteínas reguladoras y canales iónicos específicos. Sin embargo, en muchos casos el descenso en la producción de AMPc no es suficiente para mediar todos los efectos producidos por los receptores adrenérgicos α_2 (Correa-Sales y col, 1992). En respuesta a estos cambios, se va a producir una disminución de la conductancia al ión calcio en los canales de calcio voltaje dependientes y un aumento de la conductancia al ión potasio, lo que conlleva a una hiperpolarización de la membrana celular (Doze y col, 1990). Estos efectos van a tener importantes consecuencias en la modulación simpático-adrenérgica del sistema nervioso central (SNC), en la liberación de neurotransmisores, en la contracción del músculo liso y en la fisiología cardiovascular (Limbird, 1980). La entrada de potasio en la célula y la consecuente hiperpolarización de la membrana son las causantes de la supresión del disparo neuronal, mientras que la disminución en la entrada de calcio a la célula puede ser la responsable del efecto inhibitorio sobre la secreción de neurotransmisores a nivel pre-sináptico (Hayashi y Maze, 1993).

Funciones fisiológicas de los receptores adrenérgicos alfa-2

En los tejidos periféricos, los receptores adrenérgicos α_2 ejercen diversas funciones fisiológicas (*Tabla 1*). En el sistema cardiovascular se encuentran localizados postsinápticamente, junto con los α_1 , en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, tanto venosos como arteriales, mediando acciones vasoconstrictoras (Ruffolo, 1985). Sin embargo, los receptores α_2 , contrariamente a los receptores β y α_1 , están escasamente implicados en la regulación de la contractilidad

miocárdica, estando localizados de forma generalizada en las arterias coronarias y en los nervios cardiacos previos a la unión neuromuscular, pero no en el miocardio (Schmeling y Bloor, 1993).

También se encuentran en diversos órganos y tejidos como el hígado, en el que inducen la glicogenolisis y la gluconeogénesis; el páncreas, donde inhiben la secreción de insulina por las células beta pancreáticas; el bazo, provocando la contracción de la cápsula; los riñones, produciendo un aumento de la diuresis por la inhibición de la hormona antidiurética o ADH, el antagonismo de la acción de la ADH en los túmulos renales y el aumento de la tasa de filtración glomerular, también inhiben la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares; el sistema gastrointestinal, disminuyendo la producción de saliva, participando en la modulación de la liberación de ácido clorhídrico en el estómago y modulando la secreción de iones y agua en el intestino grueso; el tejido adiposo, inhibiendo la lipólisis; la adenohipófisis, donde estimulan la liberación de la hormona del crecimiento; el ojo, reduciendo la presión intraocular; y las plaquetas, induciendo la agregación plaquetaria (Weiner y Taylor, 1986; MacDonald y col, 1988; Hayashi y Maze, 1993).

En el SNC se encuentran en ganglios autonómicos tanto pre como postsinápticamente. Los receptores adrenérgicos α_2 situados pre-sinápticamente inhiben la liberación neuronal de diversos neurotransmisores, entre los que se encuentran la noradrenalina, la acetilcolina, la serotonina, la dopamina y otros aminoácidos excitadores (Dubocovich, 1984). Los receptores localizados post-sinápticamente inhiben la actividad simpática cuando son estimulados. Tanto los receptores pre- como post-sinápticos están íntimamente involucrados en la modulación del sistema nervioso simpático, en la regulación de funciones cardiovasculares y endocrinas, así como en las emociones, el conocimiento, la vigilia y la nocicepción.

Subdivisión de los receptores adrenérgicos alfa-2

Existen 3 subtipos de receptores adrenérgicos α_2 en función de sus características farmacológicas, cada uno de los cuales puede ser el responsable de algunas, pero no de todas, las acciones atribuidas a los agentes agonistas α_2 .

Estos tres subtipos son:

- α_2 A
- α_2 B
- α_2 C

Ante la ausencia de agentes agonistas y antagonistas específicos de subtipo, se han intentado localizar y estudiar las funciones de los tres subtipos de receptores α_2 mediante técnicas de manipulación genética. En el SNC, el ARN mensajero (ARMm) para los receptores α_2 A se encuentra en todo el cerebro, especialmente en el Locus Ceruleus; el ARMm para los α_2 B ha sido encontrado únicamente en el tálamo; y el ARNm para los α_2 C se encuentra mayormente distribuido y expresado en los ganglios basales (MacDonald y Scheinin, 1995).

Los receptores alfa adrenérgicos del subtipo α_2 A están localizados presinápticamente en el neocórtex humano (Feuerstein y col, 2000). También pertenecen a este subtipo la mayoría de los receptores adrenérgicos α_2 que se encuentran en la medula espinal humana (Fürst, 1999).

Estos receptores son aparentemente los moduladores de la transmisión noradrenérgica en el cerebro y son los responsables de los efectos sedantes-hipnóticos, de la analgesia espinal y supraespinal, de la capacidad de reducción de los requerimientos anestésicos (Lakhlani y col, 1997) y de la hipotensión mediada a nivel central (MacMillan y col, 1996). Todos estos efectos se obtienen tras la administración de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 . También se le atribuye al subtipo α_2 A el efecto antiepiléptico asociado a un incremento de la actividad noradrenérgica (Janumpalli y col, 1998). Por otro lado, los receptores del subtipo α_2 B se encuentran en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, siendo los responsables de la acción hipertensora transitoria que se produce cuando se administra un fármaco agonista a dosis altas (Link y col, 1996). Se ha sugerido incluso que el subtipo α_2 B está implicado en el desarrollo de los estados hipertensivos esenciales en la especie humana. También se cree que este subtipo es el mediador de la hiperalgesia mediada por la noradrenalina (Khasar y col, 1995).

Por último, los receptores α_2 C son los responsables, junto con los α_2 A, de la capacidad antinociceptiva espinal que poseen los agentes agonistas α_2 adrenérgicos, al estar localizados principalmente a nivel post-sináptico en neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Fairbanks y col, 2002). Además, el subtipo α_2 C tiene un papel inhibitorio en el procesamiento de la información sensorial, así como en el control motor y de las actividades relacionadas con las emociones en el SNC (Scheinin y col, 2001). También se ha sugerido la participación de este subtipo en la función cardiovascular (MacDonald y col, 1997) y en la hipotermia inducida por algunos agentes agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 como la dexmedetomidina (Sallinen y col, 1997). Se han encontrado tres subtipos de receptores adrenérgicos α_2 genética o molecularmente diferenciados en la especie humana, que presentan una clara correlación con los tres subtipos farmacológicos (Bylund y col, 1992):

- α_2 C10, localizado en el cromosoma humano 10, que se corresponde con el α_2 A.
- α_2 C2, en el cromosoma humano 2, que se corresponde con el α_2 B.
- α_2 C4, en el cromosoma humano 4, que se corresponde con el α_2 C.

1.1.3. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA-2

Se dividen en tres grupos en función de su estructura química: las feniletilaminas (ej. ametilnoradrenalina), los imidazoles (ej. clonidina, dexmedetomidina) y las oxalozepinas (ej. azepexol).

Acciones farmacológicas

Cuando se administra un agente agonista de los receptores adrenérgicos α_2 se van a producir efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos derivados de sus acciones en el sistema nervioso central. El efecto sedante o hipnótico se atribuye, principalmente, a la habilidad de estos fármacos para inhibir la actividad noradrenérgica del Locus

Ceruleus (LC), como consecuencia de la disminución de la entrada de iones calcio al interior de las neuronas y al aumento de la salida de iones potasio al exterior de las mismas (Correa-Sales y col, 1992) (*Figura 1*). Una parte del efecto hipnótico producido por estos fármacos también es debida al descenso de la neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo y en el LC (Rabin y col 1996).

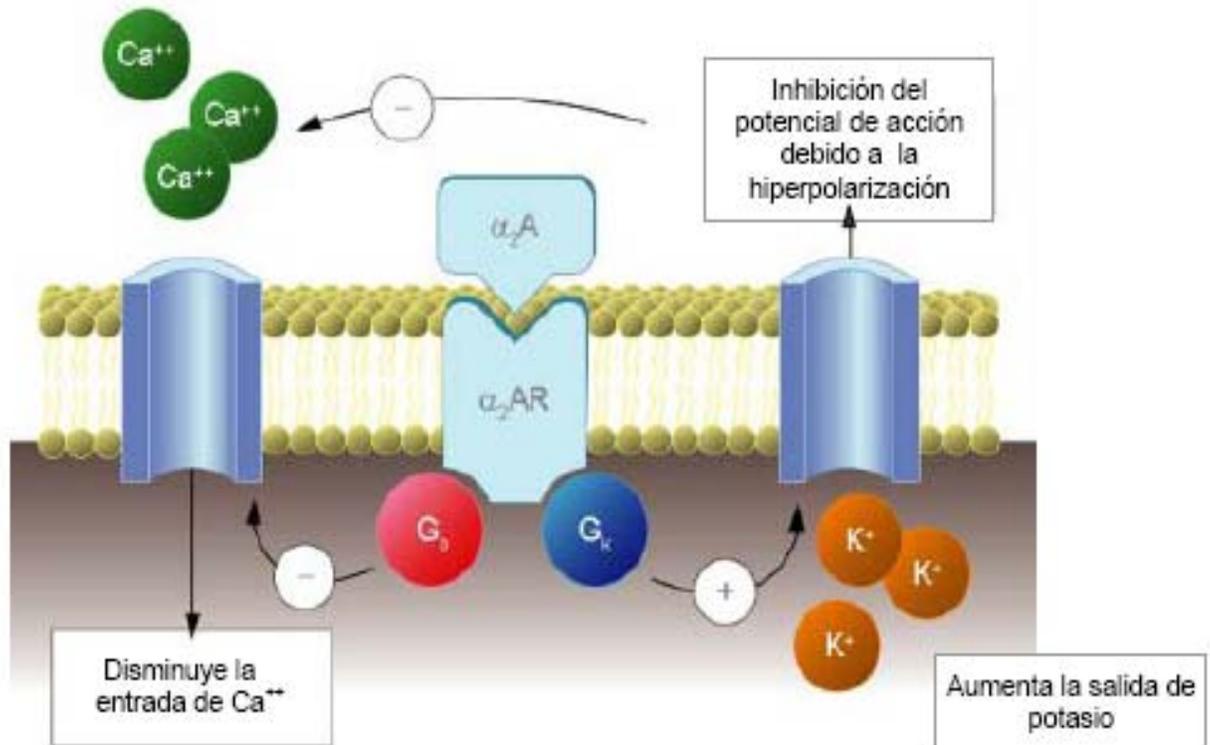


Figura 1. Mecanismo de acción de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 en el LC para producir el efecto sedante (adaptado de Maze, 2001; The Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care Symposium)

El LC es un pequeño núcleo neuronal constituido por varios miles de neuronas muy pigmentadas que se encuentra localizado bilateralmente en el puente del tronco encefálico, concretamente en el suelo del cuarto ventrículo (*Figura 2*). El LC es el centro noradrenérgico más importante y el mayor modulador de la conciencia. Presenta proyecciones difusas hacia todo el SNC, particularmente al cerebro, al núcleo talámico, al asta dorsal de la médula espinal y al sistema activador reticular (Jorm y Stamford, 1995).

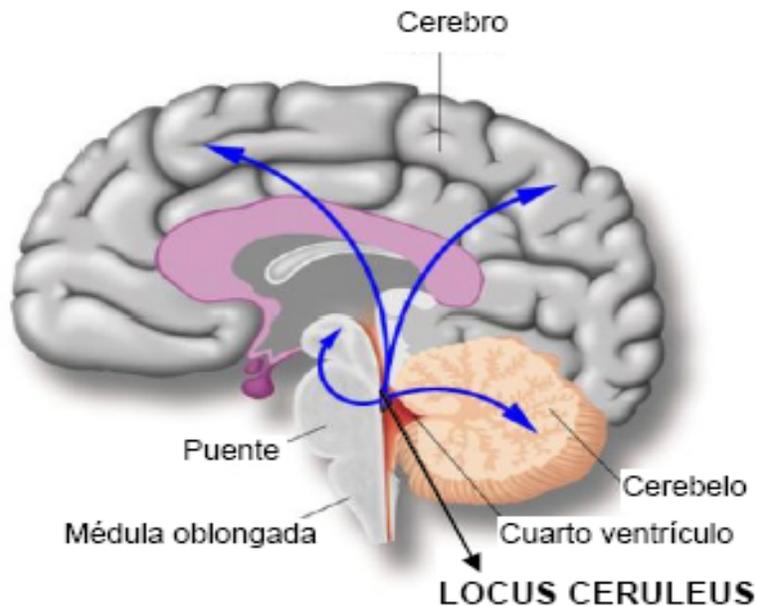


Figura 2. Localización anatómica del LC y sus principales proyecciones hacia otros lugares del SNC (adaptado de Maze, 2001; The Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care Symposium)

Por otro lado, producen un potente efecto analgésico. En un principio se pensaba que este efecto estaba mediado únicamente por los receptores α_2 situados en la médula espinal (Yaksh y Reddy, 1981), sin embargo, existen estudios que demuestran que también hay participación supra-espinal en la antinocicepción que se obtiene cuando se administran los agentes agonistas de estos receptores (Guo y col, 1996). Este efecto analgésico está mediado posiblemente por la activación de los receptores α_2 localizados en el LC y en el asta dorsal de la médula espinal, especialmente en la sustancia gelatinosa, donde deprimen la transmisión nociceptiva desde las fibras aferentes primarias hacia las neuronas aferentes secundarias del dolor, desde donde se proyectan las señales hacia centros superiores (Fürst, 1999).

La acción analgésica de estos agentes también se debe en parte a la activación colinérgica que tiene lugar en la médula espinal, como lo demuestra el incremento de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo tras la administración intratecal de estos fármacos (Klimscha y col, 1997). La analgesia producida por estos fármacos es incluso más

potente que la de la morfina (Fielding y col, 1978), observándose además, un sinergismo en la acción antinociceptiva entre los agonistas α_2 y los agonistas opiáceos cuando se administran conjuntamente (Ossipov y col, 1990; Meert y De Kock, 1994). También se ha observado un fenómeno de tolerancia cruzada entre los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos y los agonistas de los receptores opiáceos μ (Kalso y col, 1993).

La acción más llamativa de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , desde un punto de vista anestésico, es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos intraoperatorios de los agentes inhalatorios, como por ejemplo el halotano, el sevoflurano y el isoflurano (Segal y col, 1989; Savola y col, 1991a). Esta acción está mediada por la activación de los receptores adrenérgicos α_2 centrales tanto pre- como post-sinápticos (Segal y col, 1988; Segal y col, 1989; Kagawa y col, 1997).

1.1.4. DEXMEDETOMIDINA

Actualmente se está investigando el papel de cada uno de los tres subtipos de receptores α_2 adrenérgicos en la producción de cada uno de los efectos farmacológicos, de tal modo que se puedan desarrollar nuevos fármacos con afinidad específica por un subtipo determinado de receptor para obtener únicamente el efecto deseado en cada momento. Todavía no existen fármacos selectivos de subtipo, sin embargo, sí existen fármacos agonistas cada vez más selectivos de los receptores α_2 . La dexmedetomidina presenta una especificidad o cociente $\alpha_1:\alpha_2$ de 1:1620, el cual es más de 7 veces mayor que el de la clonidina, de tan solo 1:220, evitando, de este modo, los efectos indeseables que se producen como consecuencia de la activación de los receptores α_1 . La dexmedetomidina es un agente agonista muy potente y altamente selectivo de los receptores adrenérgicos α_2 , que fue desarrollado y aprobado definitivamente por la FDA para su utilización en medicina humana en los Estados Unidos en 1999. Pertenece al grupo de los derivados imidazólicos, es de carácter lipofílico y químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico: (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1H-imidazol monoclóridato, su fórmula molecular: $C_{13}H_{16}N_2HCl$ (Figura 3) y su peso molecular: 236,7.

La dexmedetomidina es el estereoisómero dextrogiro ó d-isomero de la medetomidina, la cual es una mezcla racémica a partes iguales de los dos enantiómeros ópticos: d-medetomidina y l-medetomidina. Se ha comprobado que la dexmedetomidina es la única responsable de los efectos sedantes y analgésicos que se le atribuyen a la medetomidina. El levo-isómero posee un efecto antagónico de los receptores adrenérgicos α_2 a dosis muy elevadas (ej. 10 mg/kg) (MacDonald y col, 1991). La dexmedetomidina, sin embargo, da lugar a los efectos característicos de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , como por ejemplo sedación e hipotermia, e induce cambios neuroquímicos en el metabolismo cerebral de la norepinefrina y serotonina, a dosis tan bajas como 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la rata (MacDonald y col, 1991).

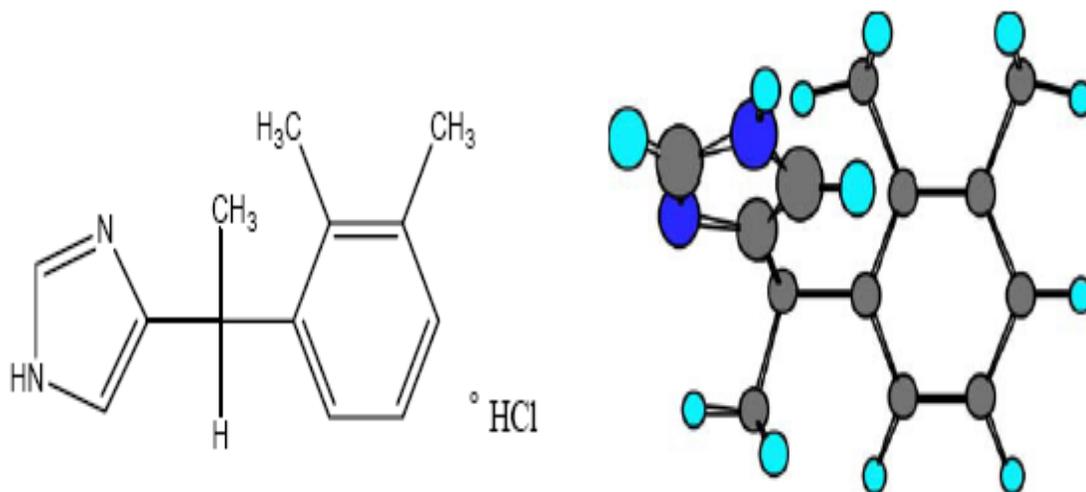


Figura 3. Fórmula química desarrollada (izquierda) y tridimensional (derecha) de la dexmedetomidina.

El clorhidrato de dexmedetomidina se comercializa en forma liofilizada, con un punto de fusión de 157°C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico 0,1 molar, y causa precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (Precedex: concentración de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25°C) no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni un incremento de su degradación durante un periodo de tiempo prolongado (unos 5 años), ni tampoco

cambios significativos en el principio activo (3 años a 5°, 25° ó 35°C) (Mato y col, 2002).

La dexmedetomidina ha despertado un gran interés en el campo de la anestesiología por sus efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos. Permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar, lo que le convierte en un fármaco especialmente útil en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Además, atenúa la respuesta hemodinámica de los pacientes durante el proceso de intubación endotraqueal y cuando se produce el estímulo quirúrgico, proporcionando estabilidad cardiovascular durante la cirugía (Scheinin y col, 1992). También se ha visto que es capaz de disminuir los requerimientos de otros fármacos anestésicos como los barbitúricos, los opiáceos (Scheinin y col, 1992), el propofol (Peden y col, 2001), la ketamina (Joo y col, 2000), el midazolam (Venn y col, 1999) y los agentes inhalatorios como el halotano (Segal y col, 1989) el seflorano y el isoflurano (Anesthesiology: Volume 86 (5) May 1997), tanto en los animales como en el hombre.

Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico

El efecto sedante de la dexmedetomidina está mediado, al igual que el de otros agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , por una inhibición de la liberación de noradrenalina y por una disminución de la actividad simpática, principalmente a nivel de LC. Sin embargo, Rabin y col (1996) encontraron que el efecto hipnótico de este fármaco también está asociado a una estimulación de los receptores para la serotonina (5-HT₂) en el hipocampo y en el LC, y como consecuencia, a una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica. Por otro lado, Nelson y col (2003) propusieron que la sedación producida por la dexmedetomidina podría ser consecuencia de la inducción de una fase endógena del sueño (fase de no-movimiento ocular rápido), mediada por la inhibición del LC, lo que desinhibe el disparo del núcleo preóptico ventro-lateral, incrementándose la liberación del neurotransmisor GABA en sus terminales.

El GABA liberado va a inhibir el disparo del núcleo tuberomamilar, lo que es necesario para el efecto sedante producido por la dexmedetomidina. El mecanismo mediante el cual la dexmedetomidina produce su efecto antinociceptivo es por una actuación directa sobre el LC, pero también existe una participación de los receptores α_2 de la médula espinal, que son activados de manera descendente por

proyecciones a partir del LC (Guo y col, 1996). Para demostrarlo, estos autores inyectaban dexmedetomidina en el LC y, posteriormente, bloqueaban el efecto analgésico conseguido con un agente antagonista específico de los receptores adrenérgicos α_2 (atipamezol, toxina pertussis o L659, 066), inyectándolo tanto en el LC como por vía intratecal (Guo y col, 1996). Es posible que, al menos una parte del efecto analgésico producido por este fármaco, se deba a una modulación pre-sináptica de las fibras aferentes primarias que transmiten los mensajes nociceptivos hacia la médula espinal (Fürst, 1999). Se han encontrado una gran densidad de receptores adrenérgicos α_2 en la sustancia gelatinosa, que se localiza en el asta dorsal de la medula espinal, siendo ésta, posiblemente, la principal localización donde se modulan las acciones analgésicas de la dexmedetomidina y de otros agentes agonistas de estos receptores (Fürst, 1999).

Farmacocinética

Se han realizado estudios farmacocinéticos de la dexmedetomidina administrada por vía intravenosa con diferentes regímenes de administración, en diversas especies animales y en el hombre, utilizándose modelos tanto bi- como tri-compartmentales. Dyck y Shafer (1993) realizaron un estudio en personas sanas en el que determinaron los parámetros farmacocinéticos de la dexmedetomidina, administrada por vía intravenosa a una dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en infusión continua durante 5 min, tomando muestras arteriales y venosas durante las siguientes 24 horas post-infusión. Para determinar su perfil farmacocinético utilizaron un modelo tri-compartmental, introduciendo la edad, el peso, la altura, la masa corporal magra y la superficie corporal como covariables, aunque observaron que estos parámetros no mejoraban el valor predictivo del modelo. Determinaron que el aclaramiento sistémico de la dexmedetomidina es de aproximadamente 0,5 litros/min, lo que constituye la mitad del flujo sanguíneo hepático. También observaron que la concentración de este fármaco en la sangre disminuía drásticamente una vez que finalizaba la infusión y que altas concentraciones iniciales disminuían el volumen de distribución inicial y el aclaramiento intercompartmental debido a su efecto vasoconstrictor a dosis elevadas. Concluyeron que la dexmedetomidina exhibe un perfil farmacocinético dependiente de la concentración de tipo no-lineal, presuntamente debido a los efectos

cardiovasculares que produce, por lo que es capaz de alterar su propia farmacocinética y la de otros fármacos administrados simultáneamente.

Las características farmacocinéticas de la dexmedetomidina, según el estudio de Bol y col (1997), utilizando un modelo bi-compartimental, son: Después de su administración, dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2}^a$) cercana a 6 minutos; vida media de eliminación ($t_{1/2}$) aproximada a dos horas; volumen de distribución en el estado-estable (VES) cercano a 118 litros. El aclaramiento tiene un valor estimado de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con este aclaramiento fue estimado en 72 kg. La dexmedetomidina es eliminada casi exclusivamente por metabolismo con eliminación urinaria, del fármaco radiomarcado, de 95% y 4% en las heces. Los metabolitos excretados principalmente son glucurónidos. La unión de la dexmedetomidina a las proteínas plasmáticas en plasma de hombre y mujeres, en promedio, fue 94% y es constante a través de diferentes concentraciones probadas; y es similar en varones y hembras; la fracción unida a proteínas fue reducida de manera significativa en sujetos con daño hepático comparado con sujetos sanos.

Se exploró *in vitro* la posibilidad de desplazamiento de la fracción unida de dexmedetomidina por fentanil, ketorolaco o teofilina, pigoxina y lidocaína, mostrándose un cambio insignificante. Asimismo, *in vitro* se encontró que tal unión no es modificada significativamente (desplazada) por fenitoína, warfarina, ibuprofen, propanolol, teofilina y digoxina. Además, es poco probable que la dexmedetomidina produzca cambios clínicos significativos en la unión a proteínas plasmáticas de esos medicamentos.

Daño hepático

En sujetos con grados variables de insuficiencia hepática (clase Child-Pugh A, B o C), los valores del aclaramiento fueron menores que en sujetos sanos. Los valores promedio de aclaramiento para sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa fueron 74%, 64% y 53%, de los valores observados en sujetos normales, respectivamente. El aclaramiento promedio del fármaco libre fueron 59%, 51% y 32% de aquellos observados en sujetos normales sanos,

respectivamente. Aunque la dexmedetomidina es dosificada para el efecto, puede ser necesario reducir la dosis dependiendo del grado del daño hepático.

Daño renal

La farmacocinética de la dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, ABC, $t_{1/2}$, Cl y V_{ss}) no fue diferente en sujetos con insuficiencia renal ($Cr\ Cl < 30$ ml/min) comparada con sujetos sanos. No se observaron diferencias en la farmacocinética de dexmedetomidina debido al sexo, ni fueron alterados por la edad. No se ha estudiado en niños. Además, en este estudio se descartó un posible desarrollo de tolerancia aguda a los efectos derivados de la dexmedetomidina y se comprobó que había ausencia de formación de metabolitos farmacológicamente activos. La dexmedetomidina se metaboliza en el hígado y se elimina en forma de conjugados glucurónicos. La mayor parte de la misma es excretada por orina, y tan solo un pequeño porcentaje es eliminada por las heces. En estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con daño renal grave se observó que existían unas diferencias muy pequeñas en los tiempos de eliminación de la dexmedetomidina en comparación con pacientes sanos (De Wolf y col, 2001).

Farmacodinamia

La dexmedetomidina es un fármaco muy potente. Provoca profundas alteraciones fisiológicas a concentraciones tan bajas como $1,0\ \eta\text{g/ml}$ (Dyck y Shafer, 1993). Las reacciones farmacológicas a las que da lugar son principalmente de tipo hemodinámico, sedante/hipnótico, analgésico, simpaticolítico y también, pero escasamente, respiratorio.

1. Acciones en el SNC

Bol y col (1997) utilizaron el electroencefalograma (EEG), particularmente la banda de frecuencia de $0,5-3,5$ Hz o actividad *delta*, y la pérdida de conciencia para medir el grado de depresión del SNC producido por la dexmedetomidina. El EEG basal en las ratas despiertas se caracteriza por señales de baja amplitud y alta frecuencia. Estos autores observaron que a medida que aumenta la concentración plasmática de dexmedetomidina se produce una progresiva disminución de la frecuencia de las señales del EEG y un

aumento de su amplitud, que en ocasiones se superpone con los picos característicos del sueño. Sin embargo, en el estudio anteriormente citado se comprobó que la medición de estas señales electroencefalográficas tenía un valor limitado para predecir los niveles más profundos de analgesia y anestesia obtenidos a concentraciones plasmáticas altas de dexmedetomidina. Se ha observado que el establecimiento del efecto depresor del SNC ocurre de forma relativamente lenta tanto en las ratas como en el hombre, es decir, este fármaco no posee la capacidad de inducir una hipnosis de manera rápida, por lo tanto, no se puede incluir dentro del grupo de los agentes inductores de la anestesia, como pueden ser los barbitúricos o el propofol (Scheinin y col, 1987; Bol y col, 1997). Los efectos sedantes/hipnóticos y el bloqueo simpático-adrenal se obtienen a concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina por debajo de 2,5 ng/ml, sin embargo, para conseguir el efecto analgésico y la pérdida del reflejo corneal se requieren unas concentraciones mayores, de $5,49 \pm 1,34$ ng/ml y $24,5 \pm 12,3$ ng/ml respectivamente (Bol y col, 1999). Además, se ha observado que el efecto analgésico no está claramente relacionado con la dosis en un rango de 0,25-1 µg/kg, lo cual indica la existencia de un posible efecto techo en la acción antinociceptiva de la dexmedetomidina (Jaakola y col, 1991).

2. Acciones hemodinámicas

Los estudios de Dyck y Shafer (1993) en personas muestran un efecto bifásico sobre la presión arterial por parte de la dexmedetomidina, en términos de presión arterial media (PAM), el cual es más acusado tras su administración intravenosa debido a los altos niveles plasmáticos alcanzados inicialmente. En un principio se produce un aumento de la PAM, seguido de una reducción de la misma por debajo de los valores basales a medida que las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina disminuyen.

En cuanto a los efectos sobre la frecuencia cardiaca, inicialmente se produce una intensa bradicardia, seguida de una bradicardia más moderada después de un cierto tiempo post-administración. Dyck y Shafer (1993) recomendaron, en base a sus observaciones, que se debían mantener concentraciones plasmáticas por debajo de 1,0 ng/ml para evitar la vasoconstricción periférica, y por tanto, la hipertensión resultante. Sin embargo, según el estudio de Bol y col (1997) se

requieren unas concentraciones plasmáticas de $2,01 \pm 0,14$ $\eta\text{g/ml}$ para que se produzca el incremento de la PAM en ratas. Este efecto sobre la presión arterial se debe a que a concentraciones plasmáticas elevadas, la dexmedetomidina se une a los receptores adrenérgicos α_2 localizados en los lechos vasculares periféricos, produciendo vasoconstricción y, por tanto, aumentando la PAM (van Zwieten y Chalmers, 1994). La bradicardia inicial tan marcada puede ser una respuesta refleja indirecta a la hipertensión o bien un efecto derivado directamente de la unión a los receptores adrenérgicos α_2 y a los receptores imidazólicos centrales (Schmeling y Bloor, 1993). A concentraciones bajas, sin embargo, dominan los efectos simpaticolíticos centrales derivados de la unión de la dexmedetomidina a los receptores α_2 localizados en centros vasomotores del tronco encefálico, lo que produce un descenso de la PAM y de la frecuencia cardíaca (van Zwieten y Chalmers, 1994). Estos efectos también puede ser debidos, en parte, a la unión adicional de la dexmedetomidina a receptores imidazólicos noradrenérgicos centrales (Bol y col, 1997) y a la disminución de la concentración de noradrenalina, lo que conlleva a una menor estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 localizados en los vasos y de los receptores β_1 localizados en el corazón (van Zwieten, 1988). Como consecuencia de estos efectos cardiovasculares producidos por la dexmedetomidina se reduce en gran medida el gasto cardíaco y, por tanto, el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, se ha observado que la repercusión de la disminución del gasto cardíaco sobre el aclaramiento plasmático de este fármaco no es clínicamente relevante (Dutta y col, 2000).

3. Acciones respiratorias

La dexmedetomidina ejerce un efecto bifásico sobre la ventilación, disminuyendo a dosis bajas e incrementando a dosis altas la ventilación de descanso. Sin embargo, no afecta a la respuesta respiratoria frente a la hipoxia a cualquier dosis (Nguyen y col, 1992). A pesar de todo, se considera que estos efectos sobre la ventilación son leves. Además se ha visto que la dexmedetomidina no potencia la depresión respiratoria inducida por los agonistas puros de los receptores opiáceos, como el alfentanilo (Fürst y Weinger, 1990).

4. Acciones endocrino-metabólicas

Todos los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 inhiben el flujo simpático y disminuyen los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes de manera dosis dependiente. La concentración de noradrenalina plasmática se redujo hasta un 92% tras la administración de dexmedetomidina en voluntarios sanos (Kallio y col, 1989). Belleville y col (1992) demostraron que la dexmedetomidina presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, produciendo un incremento inicial de hasta un 16%, seguido de un pronunciado descenso, que se prolonga incluso hasta una hora después de acabada la infusión, en voluntarios sanos. Se ha descrito, como un efecto propio de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , el incremento de los niveles de glucemia inicialmente tras su administración, el cual es dosis dependiente y vuelve a los niveles basales cuando termina su administración (Belleville y col, 1992).

5. Otras acciones

La dexmedetomidina provoca un descenso de la presión intraocular, por ello, se ha recomendado su utilización en cirugía oftálmica (Jaakola y col, 1992); ejerce una acción diurética y natriurética (Ruskoaho y Leppaluoto, 1989); evita el temblor, al igual que la clonidina (Talke y col, 1997); y se ha observado que ejerce una acción neuroprotectora en algunas especies animales (Hoffman y col, 1991). En relación con el sistema gastrointestinal, la dexmedetomidina inhibe el vaciado gástrico, el tránsito gastrointestinal y causa sequedad de boca (Asai y col, 1997). Se ha visto que la dexmedetomidina es capaz de reducir la rigidez muscular inducida por los agentes opiáceos agonistas puros en ratas (Weinger y col, 1989), actuando a nivel de los receptores adrenérgicos α_2 centrales y no a nivel de la unión neuromuscular (Weinger y col, 1995). También se ha comprobado que la dexmedetomidina aumenta el umbral de producción de arritmias cardíacas inducidas por la adrenalina en perros anestesiados con halotano, por lo que se le puede considerar como un fármaco antiarritmogénico en estas condiciones (Hayashi y col, 1991). Este efecto protector frente a arritmias cardíacas inducidas por halotano está mediado en gran medida por el nervio vago, ya que en perros vagotomizados o atropinizados, la administración de dexmedetomidina

no previene su aparición (Kamibayashi y col, 1995). Este fármaco, al igual que otros agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , disminuye la capacidad de autorregulación de la temperatura corporal mediante la reducción de la termogénesis metabólica, que se produce principalmente en el tejido adiposo marrón, el cual se encuentra inervado por el sistema nervioso simpático (Vainio y Bloor, 1994).

Efectos adversos

El efecto adverso más importante de la dexmedetomidina es la intensa bradicardia que produce, por lo que el sistema cardiovascular debe ser monitorizado muy de cerca. Es poco probable poder separar los efectos hemodinámicos no deseables de los efectos sedantes y analgésicos si deseables de la dexmedetomidina, puesto que la bradicardia se produce a concentraciones plasmáticas muy bajas (Bol y col, 1997). También se ha visto que la dexmedetomidina es epileptogénica, al ser capaz de reducir el umbral de producción de convulsiones en un modelo experimental de epilepsia generalizada en la rata (Mirski y col, 1994)

Tabla 2. Eventos adversos emergentes, relacionados con el tratamiento en ensayos de infusión continua, en humanos fase II/III: incidencias \leq 1%

<i>Sistema corporal</i>	<i>Término preferido</i>
Cuerpo total	Fiebre, hiperpirexia, hipotermia, hipovolemia, anestesia ligera, edema, dolor, rigidez.
Trastornos cardiovasculares	Fluctuación de la presión sanguínea, falla cardíaca, trastornos del ritmo, hipertensión agravada, hipertensión pulmonar.
Trastornos del SNC y SNP	Demencia, mareo, cefalea, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuritis, trastornos del habla, estupor.
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, vómito.

Trastornos de la frecuencia cardiaca y ritmo	Arritmia, arritmia atrial, arritmia ventricular, bloqueo AV, bloqueo AV completo, paro cardiaco, extrasístoles, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, bloqueo cardiaco parasinusal, inversión de la onda T, taquicardia, taquicardia supraventricular y ventricular
Trastornos del sistema hepatobilia	Aumento de GGT, SGOT y SGPT.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Acidosis, acidosis respiratoria, aumento de creatinina fosfocinasa, hiperglucemia, hipercaliemia, aumento de fosfatasa alcalina, sed.
Trastornos del miocardio	Infarto de miocardio, pericarditis.
Trastornos de plaquetas, sangrado y coagulación	Hemorragia.
Trastornos psiquiátricos	Agitación, ansiedad, confusión, delirio, alucinaciones, ilusión, insomnio, nerviosismo, paranoia, somnolencia.
Trastornos de eritrocitos	Anemia.
Trastornos del sistema respiratorio	Apnea, atelectasia, bradipnea, disminución de ruidos respiratorios, broncospasmo, disnea, hipercapnia, hipoventilación, congestión pulmonar, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria, rinitis.
Trastornos de la piel y anexos	Prurito, salpullido, reacción cutánea localizada, sudoración aumentada.
Trastornos del sistema urinario	Hematuria, oliguria, retención urinaria.
Trastornos vasculares	Ataque de isquemia transitoria.
Trastornos visuales	Fotopsia, visión anormal.

ABBOTT LABORATORIOS DE MÉXICO, S. A. de C. V. Reg. Núm. 207M2000, S. S. A. FEAR-103819/RM2002

1.2. BENZODIACEPINAS

1.2.1. ÁCIDO γ - AMINO BUTÍRICO (GABA) y RECEPTORES GABAérgicos

El ácido γ -aminobutírico, más conocido como GABA, es el aminoácido más abundante y el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC en los mamíferos. Es el responsable de la mayoría de mecanismos de inhibición post-sináptica rápida en neuronas que controlan la excitabilidad y la capacidad de respuesta de la corteza cerebral (McCormick, 1989). En 1971, Bloom e Iversen estimaron que aproximadamente un tercio de todas las sinapsis en el SNC son GABAérgicas. El GABA es secretado por terminales nerviosas de la médula espinal, el cerebelo, los ganglios basales, el hipocampo, la sustancia negra y muchas áreas de la corteza cerebral. Una vez liberado en las uniones sinápticas es capaz de activar tres tipos de receptores diferentes que se denominan: GABA_A, GABA_B y GABA_C (Mehta y Ticku, 1999).

La acción post-sináptica más importante del GABA, especialmente en regiones cerebrales altas, es la activación de los receptores GABA_A, por ejercer un papel esencial en la regulación de la excitabilidad cerebral (Tanelian y col, 1993). El GABA_A es el receptor diana de numerosos fármacos sedantes, anestésicos generales y anticonvulsivantes como las benzodiazepinas, los barbitúricos, el propofol, los neuroesteroides, el etanol, etc... Cualquier compuesto que inhiba o aumente la funcionalidad del receptor GABA_A va a ser capaz de desequilibrar el balance que existe entre la excitación y la inhibición del SNC. Si ocurre un desequilibrio a favor de la excitación se producirá hiperexcitabilidad del SNC y, como consecuencia, se generarán descargas neuronales anómalas, como ocurre, por ejemplo, en la epilepsia (Roberts, 1986). Por el contrario, un desequilibrio a favor de la inhibición dará lugar a una disminución de la excitabilidad neuronal, que es la responsable de los efectos clínicos de numerosos agentes anestésicos y depresores del SNC.

Farmacología y estructura del receptor GABA_A

El receptor GABA_A es un complejo macromolecular con una estructura pentamérica que está asociado a un canal iónico para el cloro y se

localiza tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (*Figura 4*). Este receptor pertenece a una familia de receptores que poseen un canal iónico asociado (Schofield y col, 1987), cuya apertura está regulada por la unión del ligando específico al receptor. Las paredes del canal iónico están formadas por subunidades intrínsecas de la membrana plasmática, con el sitio de unión al neurotransmisor regulador localizado en el mismo complejo macromolecular. El principal representante de esta familia lo constituye el receptor nicotínico para la acetilcolina (McCarthy y col, 1986). La unión del neurotransmisor regulador a su sitio dentro de la estructura heterooligomérica del receptor controla de forma alostérica la apertura y el cierre del canal iónico en un tiempo de milisegundos, sin que exista participación química alguna (Changeux y col, 1987). Cuando el GABA se une a su sitio de unión en el receptor GABA_A, dentro del pentámero, los iones cloro van a fluir a favor de gradiente de concentración hacia el interior de la célula (*Figura 4*). El resultado neto de este movimiento iónico es una hiperpolarización de la membrana celular, por tanto, el umbral de excitación aumenta y la célula se hace menos “excitable” (Salonen y col, 1992).

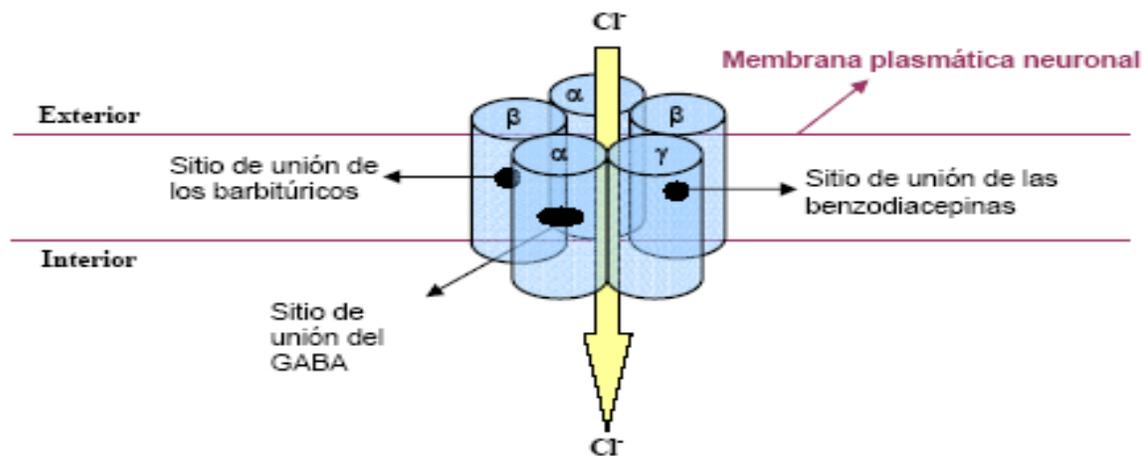


Figura 4. Receptor pentámero GABA_A y canal de cloro asociado. (Biología y farmacología 2002).

El receptor GABA_A está formado por la combinación de 5 subunidades polipeptídicas, cada una de ellas a su vez está formada por 450-550 aminoácidos, dando lugar a una estructura pentamérica. Se han llegado a identificar hasta 18 clases de subunidades distintas, lo que

conduce a la hipotética existencia de un número de subtipos del receptor GABA_A muy elevado. Las subunidades que se han identificado son:

$\alpha 1-\alpha 6$

$\beta 1-\beta 3$

$\gamma 1-\gamma 3$

δ

ϵ

π Y

$\rho 1-\rho 3$

(Mehta y Ticku, 1999).

Se ha estudiado la posible composición de los receptores GABA_A nativos, así como la distribución en las distintas regiones del cerebro y los papeles fisiológico/farmacológico de las subunidades más importantes que componen a este receptor. La estructura pentamérica más abundante del receptor GABA_A nativo está formada por dos subunidades α , dos γ y una β (Backus y col, 1993), o bien dos α , dos β y una γ (Chang y col, 1996). Se ha sugerido también que un total de 4 subunidades α y β alternativas estén conectadas por una subunidad γ en la estructura pentamérica de este receptor (Tretter y col, 1997). Posiblemente, la estructuración de las distintas subunidades dentro de los receptores GABA_A varía entre las diferentes regiones del cerebro y, aunque se requiera la co-expresión de las subunidades α , β y γ para la formación de receptores GABA_A completamente funcionales, la presencia de estos tres tipos de subunidades no es un requisito imprescindible para la formación de todos los tipos de receptores GABA_A (Mehta y Ticku, 1999).

Existe una gran variabilidad de subunidades no solo en las diferentes regiones del cerebro, si no que también hay grandes cambios en un mismo individuo durante las distintas fases del desarrollo (Gambarana y col, 1991), así como diferencias interespecíficas.

Modulación de los receptores GABA_A

El receptor GABA_A posee, dentro de su estructura pentamérica, además del sitio de unión del GABA, el sitio de unión de las benzodiazepinas y el sitio de unión de los barbitúricos, que son adyacentes entre si, pero que constituyen entidades moleculares distintas (Way y Trevor, 1988). Existen numerosas sustancias

agonistas y antagonistas de estos receptores que ejercen su acción al unirse a alguno de estos sitios (*Tabla 3*). Una de las finalidades de la anestesia es producir una depresión del SNC, lo cual se puede conseguir, por ejemplo, incrementando la inhibición neuronal producida por la activación de los receptores GABA_A en el cerebro. Éste constituye el mecanismo de acción de numerosos agentes anestésicos como las benzodiacepinas, los barbitúricos, el propofol o el etomidato. Algunos agentes activan directamente el receptor GABA_A, otros aumentan la unión del GABA al receptor, mientras que otros pueden afectar directamente a la apertura del canal de cloro. Muchos agentes anestésicos van a ejercer su acción mediante más de uno de los citados mecanismos (Tanelian y col, 1993).

1.2.2. BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas pertenecen a un grupo de agentes muy utilizados en anestesiología por la capacidad que poseen de producir sedación, efecto ansiolítico, amnesia anterógrada y relajación muscular, aunque también se utilizan como estimulantes del apetito y como anticonvulsivantes. Se administran frecuentemente en el periodo preoperatorio y en la UCI, siendo el diacepam y el midazolam los representantes más importantes de este grupo farmacológico.

Receptores GABA_A sensibles a las benzodiacepinas

El sitio de unión o receptor de las benzodiacepinas constituye una parte integral del receptor GABA_A pentamérico. Está localizado de forma adyacente al sitio de unión o receptor del neurotransmisor inhibitor GABA, potenciando sus acciones en diversas localizaciones del SNC. A este receptor benzodiacepínico también son capaces de unirse otros compuestos que no son benzodiacepinas y que tienen en su estructura una β -carbolina, una imidazopiridina, una triazolopiridacina o una ciclopirrolona (Sieghart, 1995). Los receptores GABA_A sensibles a la modulación por parte de las benzodiacepinas son aquellos que contienen la subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ó $\alpha 5$, en combinación con cualquiera de las subunidades β y la subunidad $\gamma 2$, que son los tipos de receptores que se encuentran en mayor cantidad en el cerebro (Hevers y Lüddens, 1998; Mehta y Ticku, 1999; Möhler y col, 2002). Existen varios estudios que indican que las subunidades $\alpha 1$, $\beta 2/3$ y $\gamma 2$ coexisten en muchos receptores GABA_A nativos

presentes en el SNC, estando presentes en el 75-85% de los receptores GABA_A que son sensibles a las benzodiazepinas (Stephenson y col, 1990; Benke y col, 1994). Pero es la combinación $\alpha 1\beta 2 \gamma 2$ la más abundante en todo el SNC, excepto en pocas zonas, como son las células de la capa granulosa del bulbo olfatorio, el núcleo reticular talámico y las motoneuronas de la médula espinal (Pirker y col, 2000). En la familia de los receptores asociados a un canal iónico, a la que pertenece el receptor GABA_A, los sitios de unión del neurotransmisor están formados por bucles de aminoácidos homólogos localizados en las interfases entre subunidades. Los sitios de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA_A presentan numerosos residuos de aminoácidos homólogos a los que se encuentran en el sitio de unión del GABA, pero están situados en diferentes regiones del receptor, ambos en interfases entre subunidades (Sigel y Buhr, 1997). Sin embargo, se cree que también deben existir residuos aminoacídicos no homólogos debido a la diferencia entre los tamaños moleculares del GABA y de las benzodiazepinas, como el diazepam o el midazolam (Sigel y Buhr, 1997). Los receptores benzodiazepínicos del SNC no son homogéneos, sino que existen como mínimo, dos tipos diferentes en función de su localización neuroanatómica y de la distinta afinidad por las benzodiazepinas y los fármacos afines (Lippa y col, 1982).

El cerebelo y el cuerpo estriado contienen receptores benzodiazepínicos aparentemente de localización post-sináptica, denominados receptores tipo I. El hipocampo y las vías neuronales GABA-descendientes del núcleo caudado o la sustancia negra contienen receptores tipo II, con afinidades diferentes por los fármacos y presumiblemente de localización pre-sináptica (Lo y col, 1983). Los receptores tipo I presentan una alta afinidad por el compuesto CL 218.872 (Tallman y Gallager, 1985), por los compuestos β -carbolínicos (Nielsen y Braestrup, 1980) y por el zolpidem (Arbilla y col, 1986), que es una imidazopiridina. Se ha comprobado que estos receptores poseen la subunidad $\alpha 1$ en su estructura (Smith, 2001). Sin embargo, los receptores tipo II tienen una baja afinidad por estos compuestos, presentando en su estructura la subunidad $\alpha 2$, $\alpha 3$ ó $\alpha 5$ (Smith, 2001). Se ha descrito un tercer tipo de receptor benzodiazepínico con muy baja afinidad por el zolpidem (Ruano y col, 1992). Las benzodiazepinas no distinguen entre estos tipos de receptores benzodiazepínicos, uniéndose a ellos con la misma afinidad. Por otro

lado, se ha observado que los receptores GABA_A insensibles a la modulación por parte de las benzodiazepinas son los que poseen en su estructura pentamérica la subunidad $\alpha 4$ o la $\alpha 6$ (Smith, 2001).

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas pueden dar lugar a múltiples efectos, en función de la dosis, en el SNC. Estos agentes son bastante específicos tanto para sus lugares de acción como para sus efectos electrofisiológicos. Existen tres clases de compuestos con afinidad por los sitios de unión de las benzodiazepinas en los receptores GABA_A, que se clasifican en función de sus propiedades farmacológicas en: agonistas, agonistas inversos y antagonistas (*Tabla 3*). Las benzodiazepinas, como agentes agonistas de estos receptores, aumentan la conductancia al ión cloro en presencia de GABA o muscimol, no teniendo ningún efecto por sí solas sobre el flujo de cloro en ausencia de GABA o muscimol (Morrow y col, 1988). La consecuencia de esta mayor conductancia al cloro en las sinapsis es la hiperpolarización de las células, por lo que las benzodiazepinas ejercen una acción inhibitoria en diversas localizaciones del SNC como en la corteza cerebral, la sustancia negra, el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal (Way y Trevor, 1988).

Los agonistas inversos disminuyen la conductancia al cloro, antagonizando, por tanto, las respuestas derivadas de la unión del GABA a su receptor, mientras que los antagonistas no tienen ningún efecto sobre el flujo de cloro, pero bloquean las acciones de los agonistas y agonistas inversos (Tanelian y col, 1993). Estudios electrofisiológicos y estudios de unión demostraron que el mecanismo mediante el cual las benzodiazepinas aumentan la conductancia al cloro es, por un lado, incrementando la asociación del GABA_A a su receptor y, por otro, aumentando la unión de este neurotransmisor a sus sitios de unión en el receptor GABA_A de baja afinidad (Guidotti y col, 1978). Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura de los canales de cloro en presencia de GABA y también tienen la capacidad de aumentar el tiempo de apertura de los mismos, al igual que los barbitúricos, pero este efecto es mínimo y probablemente no contribuye a la respuesta global (Study y Barker, 1981).

Acciones farmacológicas

Las acciones más importantes de este grupo farmacológico son las ejercidas sobre el SNC, donde van a producir depresión y, por tanto, efectos derivados de la misma como efecto ansiolítico, sedación, relajación muscular, amnesia anterógrada y acción anticonvulsivante. Se ha comprobado que las diferentes acciones farmacológicas de las benzodiazepinas, al igual que las propiedades de unión de los receptores benzodiazepínicos, dependen de las subunidades α que posea el complejo GABA_A. La subunidad $\alpha 1$ está asociada a la farmacología del receptor tipo I, mediando las acciones sedativas y amnésicas de las benzodiazepinas (Rudolph y col, 1999), mientras que las subunidades $\alpha 2$ (Löw y col, 2000) y $\alpha 6$ (Hoffman y col, 2002) confieren la farmacología de los receptores tipo II, mediando las acciones ansiolíticas de las mismas. La miorelajación está principalmente mediada por la subunidad $\alpha 2$, y tan solo a dosis altas se comprobó que la subunidad $\alpha 3$ también está implicada, requiriéndose la ocupación de un mayor número de receptores para conseguir este efecto que el necesario para obtener el efecto ansiolítico (Crestani y col, 2001).

A nivel del SNC, las benzodiazepinas inducen una pérdida de conciencia de instauración lenta (2-3 minutos) tras la administración intravenosa (Reves y col, 1978), obteniéndose, sin embargo, un efecto meseta inferior al nivel necesario para que pueda considerarse un estado anestésico verdadero (Way y Trevor, 1988). Se ha observado que tienen capacidad de reducir la CAM de varios agentes anestésicos inhalatorios en el hombre (Melvin y col, 1982; Hall y col, 1988; Greiner y Larach, 1989; Schwieger y col, 1994), produciéndose una reducción progresiva de la misma, que es dosis dependiente, llegándose a un efecto techo a dosis altas a partir del cual no existe una disminución adicional de la CAM aunque se incremente la dosis de benzodiazepina (Perisho y col, 1971; Hall y col, 1988).

Se han realizado diversos estudios en ratas para evaluar las propiedades analgésicas de las benzodiazepinas y los resultados obtenidos han sido contradictorios. Hay estudios que demuestran la capacidad antinociceptiva de estos agentes (Zambotti y col, 1991; Kohno y col, 2000), mientras que hay otros en los que se observa una ausencia de efecto analgésico (Serrao y col, 1989; Tejwani y col,

1993) y otros en los que se ha visto que dan lugar a un aumento de la nocicepción, es decir, producen hiperalgesia (Tatsuo y col, 1999). Parece ser que estos efectos dependen de la vía de administración de las benzodiazepinas, de tal modo que cuando se administran por vía intratecal se produce antinocicepción, mientras que cuando son administradas por vía intraperitoneal o intracerebroventricular se obtiene el efecto contrario (Niv y col, 1988; Tatsuo y col, 1999).

Los responsables del efecto analgésico de las benzodiazepinas son los receptores GABA_A de la médula espinal (Kohno y col, 2000), estando también implicados los receptores opiáceos tipo δ (Goodchild y col, 1996). Por otro lado, la unión de estos agentes a los receptores GABA_A supraespinales daría lugar al efecto hiperalgésico observado en algunos estudios (Tatsuo y col, 1999). En combinación con otros fármacos utilizados en anestesia, las benzodiazepinas son capaces de potenciar su efecto o bien inhibirlo. Tal es el caso de la administración conjunta de una benzodiazepina con un opiáceo, habiéndose observado en ratas que a nivel espinal (vía intratecal) existe una potenciación del efecto analgésico del agente opiáceo por parte de la benzodiazepina, mientras que por el contrario, a nivel supraespinal (vía intracerebroventricular), ocurre una disminución de la antinocicepción producida por el fármaco opiáceo (Luger y col, 1995). Sin embargo, en cuanto al efecto hipnótico, existe un sinergismo claro entre las benzodiazepinas y los opiáceos (Vinik y col, 1989), así como entre las benzodiazepinas y el propofol (Short y Chui, 1991), los barbitúricos (Wilder-Smith y col, 1999) o los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (Salonen y col, 1992).

Otra acción farmacológica de las benzodiazepinas es su capacidad relajante muscular. Se ha visto que estos cambios en el tono muscular son debidos a su efecto sobre los reflejos espinales, siendo capaces de disminuir tanto los reflejos flexores como el tono muscular en ratas espásticas (Turski y Stephens, 1993). En esta acción están implicados los receptores GABA_A presentes en las motoneuronas de la médula espinal (Möhler y col, 2002).

Las benzodiazepinas se han utilizado durante mucho tiempo, y se siguen utilizando, en el tratamiento de los estados epilépticos (“status epilepticus”) por su capacidad anticonvulsivante, además, poseen propiedades neuroprotectoras frente a la degeneración neuronal tras

episodios de isquemia cerebral transitoria, lo que se ha comprobado en diversos estudios experimentales en ratas (Trojnar y col, 2002). Se ha descrito la aparición de reacciones paradójicas tras la administración intravenosa de benzodiazepinas, caracterizadas por una repentina agitación, falta de descanso y ansiedad, apareciendo raramente agresividad. Todos estos efectos adversos son revertidos completamente por el flumacénil, que es un fármaco antagonista de las benzodiazepinas (Robin y Trieger, 2002).

Se ha visto que la administración crónica de benzodiazepinas da lugar al desarrollo de tolerancia gradual frente al efecto relajante muscular y anticonvulsivante de las mismas, estando menos claro que tal tolerancia se desarrolle también frente a su efecto ansiolítico. Los estudios sobre los posibles mecanismos que dan lugar a tolerancia y dependencia a las benzodiazepinas son muy extensos y difíciles de interpretar, ya que los efectos derivados de la administración crónica de estos fármacos varían mucho en función de la benzodiazepina de la que se trate y del protocolo utilizado (Hutchinson y col, 1996).

1.2.3. MIDAZOLAM

El midazolam es una 1,4-benzodiazepina, cuya fórmula química es: 8cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (*Figura 5*). Esta molécula fue sintetizada por primera vez en 1976 por Walser y Fryer (Walser y col, 1978). Posee un anillo imidazólico en su estructura, el cual hace que la solubilidad de este fármaco sea altamente dependiente del pH del medio en que se encuentre y que el metabolismo del mismo sea mucho más rápido que el de otras benzodiazepinas como el diazepam (Gerecke, 1983). A pH inferior a 4, el anillo se abre y se convierte en un compuesto hidrosoluble, por lo que la preparación inyectable es la sal clorhidrato tamponada hasta un pH de 3,5, no requiriendo la utilización de diluyentes como el propilenglicol, lo que disminuye la irritación local de los tejidos producida por el mismo y evita, también, la posibilidad de aparición de disrritmias cardiacas (Reves y col, 1985; Nordt y Clark, 1997). A pH mayor de 4, por tanto al pH fisiológico de 7,4, el anillo imidazólico se cierra, convirtiéndose en un fármaco altamente liposoluble, lo que favorece su paso a través de la barrera hemato-encefálica y un rápido inicio de sus acciones farmacológicas (2-3 minutos tras su administración intravenosa) (Arendt y col, 1983).

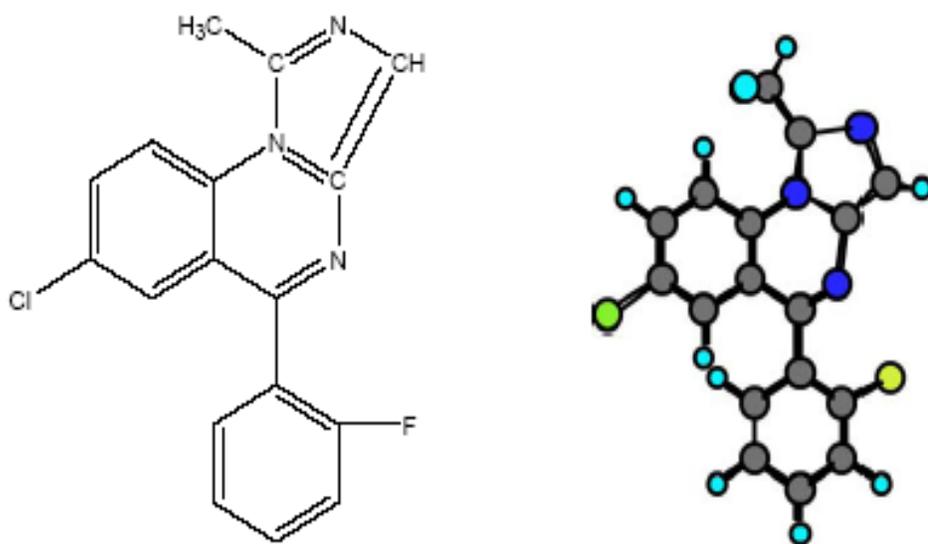


Figura 5. Fórmula química desarrollada (Izquierda) y tridimensional (Derecha) del midazolam.

Los efectos derivados de la administración del midazolam son los mismos que los del grupo farmacológico al que pertenece, es decir, efecto ansiolítico, sedación, relajación muscular, amnesia anterógrada y efecto anticonvulsivante. La potencia relativa del mismo, en comparación con otras benzodiazepinas, depende de la especie animal y del efecto examinado, siendo, en general, el midazolam más potente y teniendo una duración de los efectos más corta que el diazepam (Reves y col, 1983). En cuanto a su afinidad por los receptores GABA_A sensibles a las benzodiazepinas en el SNC, se ha comprobado en estudios *in vitro* que el midazolam presenta aproximadamente dos veces más afinidad por estos receptores que el diazepam (Möhler y Okada, 1977; Pieri y col, 1981).

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, cuando es utilizado en la premedicación de la anestesia general, es capaz de reducir las dosis de inducción de otros agentes como los barbitúricos (Wilder-Smith y col, 1999) o el propofol (Short y Chui, 1991). En el periodo intraoperatorio se ha visto que es capaz de reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios (Melvin y col, 1982; Hall y col, 1988). Además,

la incidencia de aparición de efectos adversos, tales como náuseas ó vómitos, es baja (Reves y col, 1985). Por todo ello, junto con la ventaja de poder ser administrado sin problemas asociados de tromboflebitis, la elevada velocidad de instauración de sus efectos farmacológicos y su corta vida media, lo convierten en un agente muy útil como coadyuvante de la anestesia general equilibrada. También tiene una gran utilidad como agente sedante y amnésico en la UCI.

Mecanismo de acción

El midazolam es una benzodiazepina agonista de los receptores GABAA, y como tal, presenta el mismo mecanismo de acción que el resto de los agentes de este grupo. Cuando se une al sitio de unión de las benzodiazepinas en estos receptores se produce un aumento de la conductancia al ión cloro, para lo cual es necesaria siempre la presencia de GABA o muscimol, potenciándose las acciones inhibitorias que ejercen estos neurotransmisores sobre la transmisión neuronal (Morrow y col, 1988).

Parece ser que el midazolam inhibe la captación y el metabolismo del GABA en las sinapsis neuronales, aumentando, por tanto, los niveles de este neurotransmisor en el espacio sináptico (Cheng y Brunner, 1981). En un estudio realizado por Carlen y col (1985) se sugería que cuando el midazolam es administrado a dosis sedantes, es decir, a concentraciones nanomolares plasmáticas, su acción en las células piramidales del hipocampo se debe a un aumento de la conductancia al ión potasio mediada por el ión calcio, y no a las acciones del GABA. A mayores concentraciones, sus acciones son debidas al incremento de la inhibición de la transmisión neuronal producida por el GABA.

Farmacocinética

La estructura química del midazolam le confiere unas propiedades fisicoquímicas que lo hacen distinguirse de otras benzodiazepinas en términos de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La aparición de los efectos derivados de la acción del midazolam sobre el SNC, tras su administración intravenosa, es muy rápida, ocurriendo una depresión máxima en 3 minutos (Whitwam y col, 1983). La gran velocidad de instauración de los efectos, comparada con la de otras benzodiazepinas, se debe a su elevada liposolubilidad

a pH fisiológico y no a su mayor afinidad por los receptores benzodiazepínicos en el SNC (Arendt y col, 1987).

Por vía intramuscular presenta una buena y rápida absorción, con una biodisponibilidad de más del 90% y una instauración del efecto sedante a los 5 minutos post-inyección, obteniéndose sus efectos máximos a los 15-30 minutos (Taylor y Simon, 1990). También puede ser administrado por vía oral, rectal e intranasal (Nordt y Clark, 1997).

La proporción de un fármaco libre en el plasma, o lo que es lo mismo, la fracción no unida a las proteínas plasmáticas, y no la concentración plasmática del mismo, es lo que determina la cantidad de fármaco disponible para difundir hacia su lugar de acción. El midazolam se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, siendo su porcentaje de unión del 96-97%, independientemente de la dosis y la concentración plasmática existente (Moschitto y Greenblatt, 1983).

Este grado de unión a las proteínas plasmáticas tan elevado contribuye a algunas de las características farmacodinámicas del midazolam, como las variaciones individuales en el tiempo de inducción, las dosis requeridas para obtener un determinado efecto y el tiempo de duración del efecto sedante (Reves y col, 1983). Por ello, los pacientes que poseen una baja concentración de albúmina sérica presentan un tiempo de inducción más rápido, al tener una mayor cantidad de fármaco libre disponible para cruzar la barrera hematoencefálica.

Una vez alcanzado el equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el líquido cefalorraquídeo de midazolam, la desaparición de este fármaco de estos dos lugares ocurre de forma paralela (Mandema y col, 1991). El midazolam, al igual que el resto de las benzodiazepinas, es biotransformado en el hígado por oxidación microsomal, seguido de una conjugación glucurónica.

En el humano, inicialmente sufre un proceso de hidroxilación por el citocromo P450-3A4, obteniéndose los metabolitos 1-hidroxi-midazolam y 4-hidroxi-midazolam, que son farmacológicamente activos, y también, pero en menor cantidad, se obtienen metabolitos inactivos (Ziegler y col, 1983). Sin embargo, sí se ha observado una

clara contribución del metabolito 1-hidroxi-midazolam en los efectos derivados del midazolam, principalmente tras su administración por vía oral (Heizmann y col, 1983).

Farmacodinamia

El midazolam ejerce sus acciones farmacológicas rápidamente, obteniéndose los efectos máximos pasados 2-3 minutos de su administración intravenosa, lo cual se debe a la elevada lipofilia de este fármaco que permite un rápido equilibrio entre la concentración plasmática y el líquido cefalorraquídeo (Mandema y col, 1991).

Los efectos farmacodinámicos del midazolam son los mismos que los del resto de benzodiazepinas. Tales efectos derivan de su acción depresora sobre el SNC y son: sedación, hipnosis, efecto ansiolítico, relajación muscular y efecto anticonvulsivante (Pieri y col, 1981). También da lugar a efectos cardiovasculares y respiratorios (Reves y col 1983).

1. Acciones en el SNC

Para poder medir de manera objetiva las acciones farmacológicas del midazolam sobre el SNC se han realizado diversos estudios, que relacionan la concentración plasmática del fármaco con las alteraciones observadas en el EEG (Breimer y col, 1990; Mandema y col, 1991). Estos efectos sobre el EEG constituyen los parámetros ideales, por su continuidad, sensibilidad, objetividad y reproductividad, para valorar la depresión del SNC que producen los fármacos con propiedades anestésicas (Dingemans y col, 1988).

La depresión del SNC derivada de la administración de midazolam no se puede considerar como un estado anestésico verdadero, como sí ocurre, por el contrario, en el caso de los barbitúricos y el propofol. Tras la administración intravenosa de midazolam se producen rápidamente desorientación, nistagmos y dificultad del habla en el humano, dando lugar, a continuación, a una pérdida de la conciencia pasados 2-3 minutos (Way y Trevor, 1988). Se utiliza muy a menudo para conseguir, lo que se denomina, un estado de “sedación consciente” y para la inducción anestésica. Se ha observado que a concentraciones plasmáticas bajas el midazolam posee un efecto

estimulante del SNC, mientras que el efecto sedante se produce cuando su concentración plasmática es alta (Lau y col, 1998).

El efecto ansiolítico derivado del midazolam se ha demostrado en múltiples estudios. Kataoka y col (1982) estudiaron este efecto en ratas mediante la inyección de este fármaco en los cuerpos mamilares posteriores del hipotálamo, lo que daba lugar a una disminución de la ansiedad de los animales, en base a lo cual se postuló que éste podría constituir el lugar de acción del midazolam para producir su efecto ansiolítico. En otro estudio realizado posteriormente en ratas, administrando midazolam por vía sistémica, se demostró la posible implicación de la región hipotalámica dorsomedial en la acción ansiolítica de esta benzodiacepina (Jardim y Guimaraes, 2001).

Otro efecto característico del midazolam es la amnesia anterógrada que produce. Dundee y Wilson (1980) observaron en humanos que una dosis intravenosa total de 5 mg de este fármaco, en pacientes adultos, daba lugar a una amnesia máxima a los 2-5 minutos, de unos 20 minutos de duración (Pain y col, 2002).

El midazolam posee un efecto relajante del músculo esquelético (Pieri y col, 1981), es capaz de reducir la contractilidad diafragmática (Fujii y col, 2002) y de producir relajación del músculo liso de las vías aéreas (Haxhiu y col, 1989). Esta relajación muscular parece ser debida a su acción depresora sobre la médula espinal, pero también se ha demostrado que existe participación de centros supraespinales, como la sustancia negra, en la producción de este efecto (Turski y col, 1990). Este agente posee capacidad anticonvulsivante, por este motivo, el midazolam se utiliza de manera habitual para el tratamiento del “estatus epilepticus” y de la epilepsia refractaria (Hirsch y Claassen, 2002). Además, el midazolam protege frente al daño neuronal inducido por isquemia cerebral transitoria (Ito y col, 1999), lo cual se debe, probablemente, a su capacidad de reducir la tasa de consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral (Reves y col, 1985). Existe controversia en cuanto a la capacidad antinociceptiva o analgésica del midazolam. Hay estudios que demuestran que este fármaco produce analgesia (Kohno y col, 2000), mientras que otros indican que no posee tal capacidad, si no que, por el contrario, incrementa la nocicepción (Tatsuo y col, 1999). Parece ser que este efecto depende de la vía de administración y del lugar de acción de este fármaco, de tal manera que cuando se administra por

vía intracerebroventricular o sistémica, debido a su acción en los centros supraespinales, se produce hiperalgesia, mientras que por vía intratecal da lugar a analgesia mediada por su acción a nivel de la médula espinal (Niv y col, 1988).

2. Acciones hemodinámicas

Los efectos cardiovasculares producidos por el midazolam son mínimos y similares en pacientes sanos y en pacientes con patología cardíaca o en los clasificados como ASA III y IV (Reves y col, 1985). Estos cambios consisten en una reducción de la presión arterial, un aumento de la frecuencia cardíaca, una disminución de la resistencia vascular sistémica y un mantenimiento del índice cardíaco y de las presiones cardíacas de llenado derecha e izquierda (Samuelson y col, 1981).

Se ha visto que la alteración de los parámetros hemodinámicos producida por el midazolam no es dosis-dependiente, por lo que posee un margen de seguridad relativamente alto.

3. Acciones respiratorias

El midazolam da lugar a una depresión respiratoria que es dosis-dependiente, al igual que la mayoría de los agentes anestésicos. Estos efectos se han observado realizando estudios de respuesta al CO₂ en personas sanas, donde el midazolam producía una depresión del sistema respiratorio equivalente a la producida por dosis equipotentes de diazepam, siendo, sin embargo, diferente su duración: diazepam > midazolam (Forster y col, 1980). La mecánica ventilatoria no se altera de manera importante tras la administración de midazolam, ni tampoco provoca un estrechamiento de las vías aéreas (Gelb y col, 1983), lo cual indica que la depresión respiratoria probablemente se debe a la depresión directa del centro de control respiratorio en el SNC (Reves y col, 1985).

En un estudio realizado por Bol y col (2000) se observaron alteraciones mínimas de los parámetros PaO₂, PaCO₂, porcentaje de saturación de la hemoglobina y pH en las ratas en las que se administró midazolam, cuando se alcanzaban unos niveles plasmáticos de fármaco de 2,5-20 µg/ml. Roelofse y col (1986) realizaron un estudio para medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina en pacientes sedados con midazolam, observando que, 10 minutos después de su administración intravenosa, se producía un

descenso de la saturación hasta un mínimo del 92%, aunque este grado de saturación no persistía lo suficiente en el tiempo para resultar en una hipoxemia clínica. Se han descrito episodios de apnea inducida por el midazolam, la cual parece ser dependiente de la dosis y de la velocidad de administración (Reves y col, 1985).

4. Acciones neuroendocrinas

El midazolam, como el resto de benzodiazepinas, no afecta de forma significativa a los niveles cerebrales de noradrenalina, dopamina o serotonina (Pieri y col, 1981).

5. Otras acciones

En cuanto a sus efectos sobre el sistema gastrointestinal, el midazolam es capaz de inhibir la secreción de ácido gástrico inducida por la administración de indometacina, sin embargo, no tiene efecto sobre la motilidad gastrointestinal ni sobre la salivación (Pieri y col, 1981).

Efectos adversos

Se han descrito casos de arresto cardio-pulmonar tras la administración de midazolam en niños y en personas de edad avanzada, lo que ocurre con mayor frecuencia cuando el midazolam se utiliza en combinación con los agentes opiáceos (Nordt y Clark, 1997). Se han publicado 3 casos de bigeminismo o trigeminismo ventricular y taquicardia ventricular, 1 caso de angioedema y broncoconstricción y otro caso de reacción anafiláctica, pero son sumamente raros (Nordt y Clark, 1997). Se han descrito en numerosas ocasiones las reacciones de desinhibición o reacciones paradójicas producidas por el midazolam, caracterizadas por repentina agitación, falta de descanso, ansiedad y, raramente, agresividad, aunque son poco frecuentes. Se ha sugerido que tales reacciones se deben a una posible participación colinérgica central, o bien son el resultado de un desequilibrio en los niveles de serotonina, o simplemente, constituyen una respuesta derivada de la activación de los receptores GABA A sensibles a las benzodiazepinas (Robin y Trieger, 2002).

1.3. ANESTÉSICOS INHALATORIOS

1.3.1. HISTORIA

Los anestésicos inhalatorios se comenzaron a utilizar hace más de 150 años, siendo el dietil-eter el agente más usado tanto en medicina humana como veterinaria hasta la década de los 80. El mayor problema del dietil-eter es su gran capacidad inflamable, por lo que se buscaron nuevos compuestos menos peligrosos que pudieran ser utilizados en los quirófanos actuales, ya que éstos poseen una gran cantidad de aparatos eléctricos. Los compuestos halogenados fueron sintetizados por primera vez en los años 40 y su uso se empezó a extender a partir de los 80. El primero que se desarrolló fue el fluoroxeno en 1951, un etil vinilo que tuvo muy poco éxito debido a que era inflamable y producía náuseas y vómitos. El siguiente agente que se desarrolló fue el halotano, un alcano que tuvo un gran éxito desde que se comercializó en 1957, sin embargo, no se sintetizaron más alcanos, aparte del halotano, debido a que predisponen a la aparición de arritmias ventriculares inducidas por catecolaminas. Por este motivo, el interés se centró en los éteres, siendo el metoxiflurano el segundo éter disponible para los anestesiistas desde 1960. En la búsqueda de nuevos agentes más potentes y con menos efectos depresores del sistema cardio-respiratorio, se desarrolló el isoflurano en 1965, sin embargo, su uso no fue autorizado hasta más de diez años después debido a la aparición de un estudio que sugería que este compuesto podía favorecer el desarrollo de neoplasia hepática en ratones (Corbett, 1976). Otros agentes que se sintetizaron posteriormente fueron el enflurano, el sevoflurano, y el más reciente y potente de todos, el desflurano. En la actualidad aún se sigue buscando el agente inhalatorio ideal, el cual debe tener un largo periodo de conservación sin necesidad de añadir ningún otro compuesto, debe ser compatible con los actuales aparatos anestésicos, no muy caro, no inflamable y fácil de vaporizar bajo las condiciones ambientales habituales. El agente ideal también debe tener una baja solubilidad en la sangre, para poder cambiar rápidamente de plano anestésico y permitir una recuperación anestésica rápida y controlada, además debe ser muy potente, permitiendo, por tanto, conseguir un plano anestésico profundo con bajas concentraciones alveolares. Por último, no debe producir depresión cardio-respiratoria ni irritación de las vías aéreas, debe ser

compatible con las catecolaminas y con otros fármacos vasoactivos, producir una buena relajación muscular y no ser tóxico para los riñones, el hígado o el intestino (Dale y Brown, 1987; Steffey, 2001). Ninguno de los anestésicos inhalatorios disponibles en la actualidad reúne todas estas características, por lo que aún no existe el agente ideal.

1.3.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Los anestésicos inhalatorios utilizados en la actualidad son compuestos orgánicos, excepto el óxido nítrico (N₂O), y se clasifican en base a su estructura química en:

- Alifáticos: con una cadena recta o ramificada.
- Hidrocarburos ó ésteres: la estructura general consiste en 2 radicales orgánicos (R) unidos a un átomo de oxígeno (R-O-R).

En la búsqueda de nuevos agentes menos reactivos, no inflamables y más potentes surgió la halogenación, que consiste en la adición de átomos de flúor, bromo o cloro a la estructura de los agentes inhalatorios. El cloro y el bromo convierten a los compuestos que poseen una baja potencia anestésica en agentes más potentes, mientras que el flúor, además de aumentar la potencia, también disminuye la solubilidad en la sangre de los compuestos (Eger, 1998). Sin embargo, algunos agentes fluorados, no todos, son tóxicos y altamente reactivos, por lo que muchas veces se sustituyen los átomos de flúor por bromo o cloro para aumentar la estabilidad a expensas de reducir la potencia anestésica y la solubilidad, como ocurre en el caso del halotano (Steffey, 2001).

En general, aumentando el peso molecular del átomo de halogenado se aumenta la potencia anestésica y la solubilidad en sangre del agente (Targ y col, 1989). Para administrar el anestésico inhalatorio al paciente se requiere un gas motriz que debe incluir siempre una concentración igual o superior a un 21% de O₂. Se puede utilizar una fuente de O₂ al 100% o bien una mezcla de O₂ + N₂O o de O₂ + aire como gas motriz. También se necesita un vaporizador específicamente diseñado para el agente inhalatorio y un circuito anestésico adecuado al tamaño del paciente. La cadena de acontecimientos que tiene lugar desde que el agente es vaporizado hasta que alcanza el SNC ocurre gracias a una serie de propiedades físicas características de los anestésicos inhalatorios. Estas

propiedades pueden dividirse en dos categorías: aquellas que determinan los métodos de administración y aquellas que afectan a la farmacocinética del agente.

Otra propiedad física de los anestésicos inhalatorios es el punto de ebullición de un líquido, el cual se define como la T^a a la cual la PV del agente es igual a la presión atmosférica, por tanto, este punto disminuye a medida que aumenta la altitud puesto que la PV es constante pero la presión barométrica disminuye. El punto de ebullición de los agentes inhalatorios se mide, de manera estandarizada, a la presión barométrica que existe al nivel del mar.

b) Propiedades que determinan la farmacocinética del agente inhalatorio

La propiedad de los anestésicos inhalatorios de disolverse en un líquido o en un sólido viene determinada por la solubilidad del mismo en ese líquido o en ese sólido. Desde un punto de vista anestésico, nos interesa la solubilidad de los agentes inhalatorios en la sangre y en los diferentes tejidos del organismo, especialmente en la grasa. La solubilidad en sangre determina la tasa de captación del anestésico que hay en los alveolos por parte de la misma y su posterior distribución en el organismo, por tanto, determina la velocidad de inducción y de recuperación anestésica. La solubilidad en la grasa está estrechamente relacionada con la potencia anestésica y con la capacidad del anestésico inhalatorio de disolverse en los diferentes componentes del equipo anestésico.

Esta propiedad es determinante a la hora de elegir el agente e indispensable su conocimiento para el adecuado manejo anestésico del paciente. Cuando se habla de los anestésicos inhalatorios se suelen expresar las solubilidades en términos de coeficientes de partición (CP). El CP de un agente anestésico en un solvente es la proporción de ese agente que existe, en el momento del equilibrio, en las dos fases del solvente, como pueden ser por ejemplo, la sangre y el gas. El CP describe la afinidad del anestésico por cada una de las dos fases que componen un solvente, es decir, indica cómo se reparte dicho agente entre las dos fases cuando se ha alcanzado el equilibrio. Los dos CP más importantes desde un punto de vista anestésico son el CP sangre/gas y el CP aceite/gas. El CP sangre/gas es una medida de la velocidad de inducción, de recuperación y de cambio de plano anestésico, mientras que el CP aceite/gas está relacionado

directamente con la potencia anestésica del agente (Steffey, 2001). Para medir el CP aceite/gas se utiliza el aceite de oliva en base a los trabajos realizados por Meyer (1899) y Overton (1901), aunque no hay ninguna similitud entre éste y la membrana lipídica de las células animales donde, según las teorías clásicas de la anestesia, interactúan los agentes anestésicos para ejercer su acción (Tabla 3).

Características Físico-Químicas, Potencia y Biotransformación del Sevoflurano, el Halotano y el Isoflurano			
Propiedad	Sevoflurano	Halotano	Isoflurano
Pto. de Ebullición (°C)	58.5	50.2	48.5
Presión de Vapor a 20°C (mmHg)	157	240	236
Coef. de Partición sangre/gas	0.62	2.1	1.36
MAC en Oxígeno	2.05%	0.7%	1.2%
% de Biotransform.	3%	18%	1%

Tabla 3. Propiedades físico-químicas del halotano, isoflurano y sevoflurano (tomado de Steffey, 2001).

1.3.3. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

La concentración alveolar mínima (CAM) fue descrita por primera vez en un estudio realizado en 1963 por Merkel y Eger con halotano en perros, en el que observaron que este valor era reproducible y, por tanto, podía servir como un índice para comparar la potencia de los anestésicos inhalatorios. Hoy en día la CAM se ha convertido en una medida estándar, mundialmente aceptada, para la valoración y comparación de la potencia anestésica de estos agentes. La CAM se define como la concentración mínima de anestésico inhalatorio en el alveolo necesaria para impedir el movimiento consciente y grosero en respuesta a un estímulo doloroso supramáximo en el 50% de los animales (Merkel y Eger, 1963). Por tanto, la CAM se correspondería

con el concepto de dosis efectiva 50 (DE50) utilizada para los agentes inyectables, que es la dosis con la cual la mitad de los animales estaría anestesiada y la otra mitad no. La potencia anestésica de un agente inhalatorio es inversamente proporcional a su CAM (Eger y col, 1965) y directamente proporcional a su coeficiente de partición aceite/gas (Janoff y col, 1981), de tal manera que cuanto menor sea la concentración alveolar necesaria para evitar el movimiento de los animales en respuesta a un estímulo doloroso y mayor sea su CP aceite/gas, mayor es su potencia anestésica y viceversa. La CAM se define en términos de porcentaje de volumen (% Vol) de anestésico inhalatorio a 1 atmósfera de presión, por tanto, es una medida que expresa la concentración de anestésico, y al mismo tiempo representa la presión parcial del mismo, en el alveolo. En la fase de equilibrio las presiones parciales de un agente anestésico son iguales en el alveolo, la sangre y el cerebro, por tanto, la CAM representa la presión parcial del anestésico inhalatorio en el cerebro, que es el lugar donde ejerce su acción (Quasha y col, 1980).

La presión parcial de un determinado agente inhalatorio que se necesita en el cerebro para conseguir un nivel anestésico adecuado es siempre la misma, sin embargo, la CAM varía en función de la presión barométrica ambiental. Sin embargo, la cantidad real de anestésico presente en un tejido depende tanto de la presión parcial el mismo como de su solubilidad, por lo tanto, aunque en el equilibrio las presiones parciales del gas son iguales en el alveolo y los diferentes tejidos orgánicos, las concentraciones varían entre ellos en función de la solubilidad del agente en los diferentes tejidos (Steffey, 1996). En los primeros estudios de determinación de la CAM se observó que ésta era una medida muy consistente y reproducible, tanto en los animales como en el hombre, y que a partir de un determinado grado de intensidad dolorosa, la aplicación de un estímulo nociceptivo de mayor intensidad no aumentaba la CAM, considerando a aquel como un estímulo doloroso supramáximo (Eger y Saidman, 1965). La CAM se debe determinar siempre en animales sanos, bajo las condiciones de laboratorio y en ausencia de otros fármacos o circunstancias habituales en la clínica que puedan modificar los requerimientos anestésicos (Quasha y col, 1980).

La dosis de un anestésico inhalatorio necesaria para que el 95% de los individuos no responda a un estímulo quirúrgico se ha visto que es

un 20-40% mayor que la CAM en humanos. Se ha observado que una concentración de 1,5 veces la CAM de un anestésico inhalatorio induce una profundidad anestesia adecuada para la cirugía, mientras que una dosis correspondiente a 2 veces la CAM da lugar a un plano anestésico muy profundo, que puede llegar a producir una sobredosificación anestésica (De Jong y Eger, 1975; Steffey, 2001). Existen diversos factores que pueden modificar la CAM de los agentes inhalatorios, como por ejemplo, la temperatura corporal, la concentración de determinados electrolitos y la administración concomitante de otros fármacos.

1.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN

Existe una gran controversia en cuanto a los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios en el SNC. Todavía se siguen investigando los posibles responsables moleculares de las diferentes acciones farmacológicas de los mismos. Se han realizado numerosos estudios moleculares, neurofisiológicos, neurofarmacológicos, de ingeniería genética y con animales vivos, que han permitido entender en gran parte dónde y cómo actúan los agentes inhalatorios. Sin embargo, aún no se conocen con exactitud todos los mecanismos moleculares implicados en las acciones anestésicas de estos fármacos. Existen dos razones principales por las que resulta tan difícil explicar los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios. La primera es por la dificultad de medir, e incluso de definir, la pérdida de conciencia, que es uno de los principales efectos de estos agentes. La segunda se debe al hecho de que los anestésicos inhalatorios se unen con baja afinidad a multitud de receptores o sitios de unión, muchos de los cuales no participan en la producción de la anestesia (Humphrey y col, 2002).

Actualmente los estudios se centran principalmente en intentar explicar el mecanismo de acción que da lugar al efecto inmovilizante de los anestésicos inhalatorios, que es lo que determina la CAM de los mismos (Sonner y col, 2003). A principios del siglo 20, Overton y Meyer realizaron estudios de manera independiente que correlacionaban la potencia anestésica con la solubilidad en aceite de oliva, sugiriendo la importancia de una fase lipídica en los mecanismos de acción de los agentes anestésicos. Para los anestésicos inhalatorios convencionales y muchos de los experimentales esta regla

sí se cumple, sin embargo, existen otros compuestos que son más potentes de lo que cabría esperar por su CP aceite/gas.

El descubrimiento de agentes inhalatorios que desobedecían la hipótesis de Meyer y de Overton hizo que los investigadores se cuestionaran la teoría, hasta entonces aceptada, de que los sitios diana de estos agentes fueran de naturaleza lipídica.

En 1984, Franks y Lieb publicaron los resultados de un estudio en el que comprobaron que una gran cantidad de agentes anestésicos generales, entre los que se encuentran los anestésicos inhalatorios convencionales, son capaces de unirse de manera competitiva a receptores específicos, los cuales están conformados por proteínas. A partir de este momento los estudios se centraron en la identificación de proteínas, específicamente de canales iónicos, que constituyeran los lugares de acción de los anestésicos inhalatorios. Diversos estudios *in vitro* han encontrado un gran número de receptores o canales iónicos a los que son capaces de unirse los anestésicos inhalatorios, pero cuando estos mismos se han estudiado *in vivo*, se ha visto que muchos de estos receptores o canales probablemente no son los responsables de las acciones anestésicas de estos agentes, sin embargo, hay otros que sí podrían serlo (Sonner y col, 2003).

En cuanto a la localización exacta en el SNC donde ejercen su acción los anestésicos inhalatorios, para dar lugar a la inmovilidad del paciente cuando se le aplica un estímulo doloroso, se ha comprobado que es, principalmente, la médula espinal y no los centros supraespinales, aunque es en el cerebro donde actúan para producir la amnesia y la pérdida de conciencia (Antognini y Schwartz, 1993; Rampil y col, 1993; Antognini y Carstens, 1998). Hace ya más de una década se observó que la inmovilidad que tenía lugar durante la estimulación dolorosa no se correlacionaba con la actividad electroencefalográfica, lo cual llevó a postular que la actividad eléctrica cortical no controla las respuestas motoras generadas tras la aplicación de un estímulo nociceptivo (Rampil y Laster, 1992). Estudios electrofisiológicos *in vivo* sugieren que los anestésicos inhalatorios pueden suprimir tanto la actividad sensorial como motora a nivel de la médula espinal (Rampil y King, 1996; Jinks y col, 2003), siendo la depresión de las motoneuronas la responsable de la inmovilidad ante un estímulo doloroso o quirúrgico en el hombre

(Rampil y King, 1996; Zhou y col, 1998). Sin embargo, la localización exacta en la médula espinal donde los anestésicos inhalatorios actúan para producir inmovilidad se conoce tan sólo parcialmente, pero se ha sugerido que estas acciones son de una gran diversidad y complejidad, como lo demuestra, por ejemplo, el hecho de que al estimular la cola de una rata anestesiada con uno de estos agentes inhalatorios, se producen movimientos de las extremidades tanto superiores como inferiores (Sonner y col, 2003). Los receptores y canales iónicos sobre los que actúan los anestésicos inhalatorios son muy diversos, pero no todos participan en las acciones anestésicas de los mismos. Para estudiar la participación de un receptor o de un canal iónico concreto en la inmovilidad producida por los anestésicos inhalatorios y, por tanto, ver su implicación en la CAM, se realizan experimentos *in vitro* que posteriormente son trasladados a estudios *in vivo* genéticos y farmacológicos. Si los tres tipos de estudios coinciden en los resultados obtenidos, entonces se puede asegurar que ese receptor o canal iónico participa en la producción del efecto derivado de ese fármaco. Estudios *in vitro* en preparaciones de médula espinal aislada de animales sugieren que en el efecto inmovilizante de los anestésicos inhalatorios pueden estar involucrados receptores que producen tanto excitación (AMPA y NMDA) como inhibición neuronal (glicinérgicos y GABA_A), al provocar estos agentes una disminución de la excitación, en el caso de los primeros, o de un incremento de la inhibición, en el caso de los segundos (Wang y col, 1999; Cheng y Kendig, 2000; Wong y col, 2001). También se ha visto que ejercen una acción sobre los canales de sodio, lo que podría contribuir al efecto inmovilizante (Cheng y Kendig, 2002). Por otro lado, se ha visto que los receptores colinérgicos tienen un escaso o nulo papel en el desarrollo de la inmovilidad producida por los agentes inhalatorios (Wang y col, 1999). Estudios *in vivo* genéticos y farmacológicos han aclarado, en parte, cuáles de estos receptores y canales iónicos son realmente los responsables del efecto inmovilizante que determina la CAM de los anestésicos inhalatorios, pero todavía existen algunas dudas acerca de los mecanismos de acción exactos de estos agentes que deberán ser aclaradas en un futuro. Existen diferentes estudios que señalan a los receptores glicinérgicos como los principales responsables de la inmovilidad producida por los agentes inhalatorios (Zhang y col, 2001), mientras que otros miembros de la misma familia a la que pertenecen

estos receptores, como por ejemplo los GABA_A, probablemente no son los mediadores de esta inmovilidad (Zhang y col, 2004).

Se ha visto que los receptores NMDA localizados en la médula espinal posiblemente también son mediadores del efecto inmovilizante producido por los anestésicos inhalatorios (McFarlane y col, 1995; Stabernack y col, 2003).

1.3.5. FARMACOCINÉTICA: CAPTACIÓN Y ELIMINACIÓN

Para conseguir un nivel o plano anestésico adecuado se tiene que alcanzar una determinada concentración, y en el caso de los anestésicos inhalatorios, una presión parcial adecuada en el tejido donde ejercen sus acciones, es decir, en el SNC. El movimiento de las moléculas de un agente inhalatorio, al igual que las de O₂ y CO₂, ocurre debido a un gradiente de presión parcial entre 2 medios o tejidos siguiendo la *Ley de Fick*, de tal modo que el gas se mueve desde regiones con mayor presión a regiones con menor presión parcial hasta que se alcanza el equilibrio entre ambas, es decir, hasta que se igualan las presiones parciales del gas. Según la *Ley de Fick* el volumen de gas que difunde a través de una lámina de tejido en la unidad de tiempo es directamente proporcional a la superficie de la lámina, al gradiente de presión parcial a ambos lados de la misma y al coeficiente de permeabilidad del tejido para ese gas, también llamado constante de difusión, e inversamente proporcional al espesor de la lámina.

Durante la fase de inducción anestésica la presión parcial (Pp) del anestésico inhalatorio a la salida del vaporizador es elevada, pero va a ir descendiendo progresivamente a medida que el gas pasa por el circuito anestésico, llega a los alveolos, a la sangre y, finalmente, al SNC. Por el contrario, durante la fase de recuperación anestésica, el agente inhalatorio fluye en sentido contrario, es decir, va pasando desde el SNC, donde su Pp es alta, hacia el alveolo, donde su Pp es baja, y de ahí es eliminado al exterior (*Figura 6*).

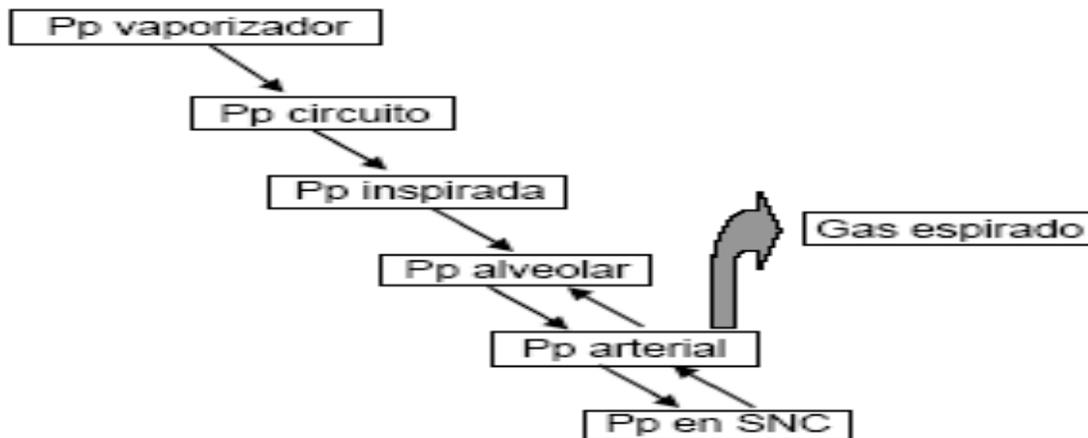


Figura 6. Gradientes de presión parcial (Pp) del anestésico inhalatorio durante las fases de inducción y recuperación anestésicas (adaptado de Steffey, 1996).

De todas estas presiones parciales, la más crucial es la Pp de anestésico alveolar, ya que al estar el SNC ricamente vascularizado, la Pp de anestésico en la sangre arterial rápidamente se va a equilibrar con la del SNC. Teniendo en cuenta que en un animal sin patología pulmonar el intercambio gaseoso a nivel alveolar es muy eficiente, la Pp de anestésico en la sangre arterial se iguala a la Pp de anestésico presente en los alveolos rápidamente. Por lo tanto, la Pp de un anestésico inhalatorio en el SNC se acerca en gran medida a la que hay en alveolo pasado un cierto tiempo, de tal manera que controlando la Pp de anestésico alveolar se puede controlar, indirectamente, la del SNC, que es la que determina la profundidad anestésica (Steffey, 1996). El tiempo que pasa hasta que las presiones parciales de un anestésico inhalatorio se igualan entre los alveolos, la sangre y el SNC se ha estimado en 15 minutos para el halotano, que es un agente muy soluble en sangre, por lo que para otros anestésicos inhalatorios menos solubles en sangre el equilibrio podría alcanzarse en un periodo de tiempo más corto (Eger y col, 1965).

La eliminación de un anestésico inhalatorio del organismo tiene lugar siguiendo los mismos principios que rigen la captación, pero en sentido inverso, estando influido por los mismos factores, es decir, la solubilidad del agente en sangre, el gasto cardíaco y la ventilación alveolar. Las moléculas de gas que son capaces de dar lugar a una

presión parcial en la sangre, y por tanto, pasar a los tejidos, son aquellas que no están disueltas. Por tanto, un agente que tenga un elevado CP sangre/gas se disuelve en sangre en una gran proporción, por lo que tardará más tiempo en pasar al SNC que otro que presente una menor solubilidad. Los agentes con una baja solubilidad en sangre dan lugar a una inducción anestésica y una recuperación rápidas, así como a un control más preciso de la profundidad anestésica, siendo, por tanto, mucho más seguros.

1.3.6. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los efectos producidos por los anestésicos inhalatorios derivan, como ya se ha indicado, de sus acciones sobre diferentes receptores y canales iónicos localizados en el SNC, que dan lugar, en su conjunto, a una depresión del mismo y a un estado de anestesia general si son administrados a una concentración suficiente. Existen diferencias entre los distintos agentes anestésicos inhalatorios en cuanto a determinados efectos farmacológicos producidos, especialmente en los efectos no deseables, lo cual sirve como criterio de elección de uno u otro agente en función del paciente y/o el tipo de procedimiento para el que va a ser utilizado. En muchas ocasiones se recurre a técnicas especiales de anestesia para evitar, o al menos minimizar, esos efectos adversos, como por ejemplo la técnica de la “anestesia equilibrada”, que consiste en administrar dos o más fármacos para conseguir obtener el mismo efecto pero reduciendo la dosis de cada uno de ellos.

1. Acciones en el SNC

Todos los agentes inhalatorios producen una depresión reversible y generalizada del SNC. El grado de depresión producida se expresa, en términos anestésicos, como “profundidad anestésica”, y depende de la concentración de anestésico en el SNC. Se ha visto que la actividad eléctrica cortical, representada por el EEG, sufre una serie de cambios a medida que la profundidad anestésica aumenta, en base a lo cual se han intentado correlacionar diversos parámetros del EEG con el grado de profundidad anestésica, en términos de hipnosis (ej. índice biespectral) (Schneider y col, 2004).

En estudios realizados con diversos agentes inhalatorios se ha comprobado que algunos de ellos poseen capacidad epileptogénica, especialmente en pacientes con una predisposición por otra causa, siendo el enflurano el más epileptógeno de todos ellos (Joas y col, 1971; Nicoll, 1986). Los anestésicos inhalatorios son unos potentes vasodilatadores, por lo que producen un aumento del flujo sanguíneo cerebral, lo cual hace que aumente la presión intracraneal (Matta y col, 1995). Este aumento de la presión intracraneal no suele dar problemas en pacientes sanos, sin embargo, sí puede producirlos en pacientes con un problema intracraneal previo, como por ejemplo, un tumor o una hemorragia.

2. Acciones cardiovasculares

Todos los anestésicos inhalatorios producen una depresión del sistema cardiovascular que es dependiente de la dosis y del agente del que se trate (Steffey y Howland, 1977; Hikasa y col, 1998). Los mecanismos que dan lugar a esta depresión son, por un lado, la acción directa de estos agentes sobre el miocardio y por otro, la disminución inducida de la actividad simpatoadrenal, lo que se traduce en una reducción de la contractilidad miocárdica, y por tanto, del gasto cardíaco y del volumen de salida del corazón o post-carga (Pagel y col, 1991). En cuanto a sus efectos sobre la presión arterial, ocasionan una disminución dosisdependiente de la misma, que está relacionada directamente con el descenso del gasto cardíaco, aunque, en algunos casos, se ha visto que la disminución de la resistencia vascular sistémica también puede participar en la producción de esta acción hipotensora de los anestésicos inhalatorios (Merin y col, 1991).

La frecuencia cardíaca (FC) se ve poco afectada por los anestésicos inhalatorios. Se ha observado que puede permanecer constante o incluso aumentar ligeramente en los animales anestesiados cuando es comparada con la FC basal. Normalmente la FC permanece constante en un rango clínico de concentraciones alveolares si no existen otros factores que la modifiquen (ej. estímulo doloroso) (Pagel y col, 1991). La distribución del flujo sanguíneo entre los diferentes órganos se altera durante la anestesia inhalatoria, de tal manera que el flujo de sangre al cerebro aumenta, mientras que el del hígado y los riñones disminuye (Bernard y col, 1991; Matta y col, 1995). Los anestésicos inhalatorios pueden aumentar el automatismo del miocardio y, por

tanto, la probabilidad de que se propaguen los impulsos generados en lugares ectópicos, especialmente ventriculares (Price, 1966). Este efecto se ve incrementado en presencia de agentes agonistas de los receptores adrenérgicos (Katz y Epstein, 1968). Además algunos agentes inhalatorios, especialmente el halotano, pueden sensibilizar al corazón frente a los efectos arritmogénicos de las catecolaminas, de tal manera que la cantidad de adrenalina necesaria para producir complejos prematuros ventriculares es mucho menor en presencia de estos agentes (Joas y Stevens, 1971; Weiskopf y col, 1989).

3. Acciones respiratorias

Los pacientes anestesiados con agentes inhalatorios presentan una depresión respiratoria que es dosis-dependiente y variable entre las diferentes especies animales. En general, la ventilación espontánea se deprime progresivamente a medida que aumenta la profundidad anestésica, disminuyendo primero el volumen corriente y después la frecuencia respiratoria. La reducción del volumen minuto da lugar a una disminución de la ventilación alveolar, por lo que la presión parcial de CO₂ en la sangre arterial (PaCO₂) aumenta de forma directamente proporcional a la concentración de anestésico inhalatorio (Munson y col, 1966; Fourcade y col, 1971). Además, la estimulación de la ventilación en respuesta al aumento de la PaCO₂ y a la hipoxemia (disminución de la PaO₂) también está disminuida en los pacientes anestesiados con agentes inhalatorios, presumiblemente por la acción directa de los mismos sobre los quimioceptores medulares y periféricos (aórticos y carotídeos) (Knill y Gelb, 1978; avlin y Su, 1994).

Por otro lado los anestésicos inhalatorios son unos potentes broncodilatadores, por lo que son los agentes de elección para la anestesia de los pacientes con riesgo de padecer broncoconstricción (Hirshman y col, 1982).

a) Otras acciones

Todos los agentes inhalatorios producen una disminución dosis-dependiente del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, independientemente de la especie animal estudiada (Lhoest, 1976; Hartman y col, 1992). La consecuencia de ello es la

producción de pequeños volúmenes de orina concentrada en los pacientes sanos durante la anestesia inhalatoria. También pueden aumentar los niveles plasmáticos de urea, creatinina y fosfatos inorgánicos, especialmente tras periodos de anestesia prolongados (Steffey y col, 1979 y 1993). El estado hemodinámico y de hidratación de los pacientes durante la anestesia influyen en la reducción de la funcionalidad renal. Estos efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la funcionalidad renal se revierten rápidamente cuando finaliza la anestesia.

La funcionalidad del hígado también se reduce en los pacientes sometidos a anestesia inhalatoria como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático (flujo arterial y flujo portal) y del oxígeno disponible (Hursh y col, 1987), lo cual puede generar un grado de hipoxia hepática variable. Los anestésicos inhalatorios producen relajación muscular derivada de su acción depresora sobre el SNC (Dale y Brown, 1987). Además, aumentan el efecto relajante inducido por los fármacos bloqueantes de la placa neuro-muscular no-despolarizantes (Paul y col, 2002).

1.3.7. EFECTOS ADVERSOS

Algunos anestésicos inhalatorios, como el metoxiflurano y el enflurano, pueden dar lugar a nefrotoxicidad por el efecto directo de determinados compuestos derivados de su biotransformación (Steffey, 1996). El sevoflurano también puede producir nefrotoxicidad, pero en este caso se debe a la acción de un compuesto derivado de la degradación que sufre este agente en los absorbentes de CO₂ utilizados comúnmente en los circuitos anestésicos (cal sodada o baritada), el cual se denomina “compuesto A” (Morio y col, 1992).

Estos agentes también pueden producir un daño hepato-celular de extensión variable derivado, por un lado, de la posible hipoxia localizada (Shingu y col, 1982), y por otro, de la biotransformación que sufren estos fármacos, la cual da lugar a un proceso de acetilación de diversas proteínas que constituyen neo-antígenos con capacidad potencial para desarrollar una hepatitis inmuno-mediada (Reichle y Conzen, 2003). Histológicamente este daño hepático se caracteriza por una necrosis centro-lobular, que se manifiesta clínicamente por un aumento de los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas, pudiendo, incluso, dar lugar a un fallo hepático fulminante (Plummer y

col, 1986; Steffey, 1996). Un importante efecto adverso de los agentes inhalatorios, que puede inducir a la muerte del paciente, es el desarrollo de hipertermia maligna derivada de una reacción hipermetabólica del músculo estriado en individuos genéticamente susceptibles, que da lugar a rigidez musculoesquelética, un rápido aumento de la temperatura corporal, acidosis metabólica, taquicardia, taquipnea, un gran consumo de oxígeno y una elevada producción de CO₂, que se manifiesta con un aumento del CO₂ tele-espiratorio (Ali y col, 2003). La hipertermia maligna se produce como consecuencia de una pérdida aguda del control intracelular del calcio, dando lugar a una liberación incontrolada del mismo desde el retículo sarcoplasmático, a la vez que se inhibe su recaptación, por lo que la contracción muscular se hace persistente (Ali y col, 2003). La especie más predispuesta a este síndrome es, la especie humana. El agente que se relaciona más frecuentemente con este efecto adverso es el halotano, sin embargo, se ha comprobado que otros compuestos, como el isoflurano y el enflurano, también son capaces de producir este síndrome en los pacientes genéticamente susceptibles (McGrath y col, 1981).

1.3.8. SEVOFLUORANO

El sevoflurano y el desflurano son una nueva generación de agentes anestésicos inhalados, caracterizados por una solubilidad más baja en sangre que otros agentes como el isoflurano, enflurano o el halotano. Desde que se introdujo el halotano, la búsqueda de nuevos agentes anestésicos con mejores propiedades físicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas se ha centrado en el desarrollo de compuestos con las siguientes propiedades:

- 1) inducción y recuperación rápidas y tolerables
- 2) ajuste rápido de la profundidad anestésica
- 3) relajación muscular
- 4) un margen de seguridad amplio
- 5) ausencia de efectos tóxicos y reacciones adversas. ⁽¹⁶⁾

Las características físico-Químicas son: Pto de ebullición 59 ° C, Presión de vapor a 20 ° C es 157 mmHg, Coeficiente de partición sangre / gas 0.62, MAC en Oxígeno 2.05% y biotransformación del sevoflurano en un 3% ⁽¹⁷⁾

La administración de sevoflurane en pacientes voluntarios y ASA I-II, ha sido asociada con frecuencias cardíacas estables y aún bajas comparado con el isoflurane y el desflurane. Los pacientes adultos de riesgo bajo ASA I-II que se sometieron a cirugía electiva mantenida con sevoflurane mostraron una frecuencia cardíaca menor. Cuando se incluye un opioide durante la anestesia, la diferencia entre la frecuencia cardíaca se vuelve insignificante. (17)

Hay dos posibles sitios que parecen estar implicados en esta respuesta cardiovascular momentánea mediada por el simpático: en las vías aéreas y/o pulmones, y al menos otro sitio en los tejidos altamente profundos. La presión arterial sistémica está influenciada por el efecto directo de los anestésicos volátiles sobre el corazón y el músculo liso vascular y por los efectos indirectos sobre el sistema nervioso autónomo.

Todos los anestésicos volátiles potentes alteran esos factores y, en general, lo hacen en una forma dosis dependiente. La reducción en la presión arterial media (PAM) fue comparable para los valores equivalentes del MAC del isoflurane, desflurane y sevoflurane pero fue significativamente menor a la del halotano²⁰ y el enflurane²¹. En los humanos voluntarios no premedicados, no se encontró diferencias en el efecto sobre la presión arterial del sevoflurane en concentraciones hasta de 1,2 MAC cuando se le comparó directamente con el desflurane y retrospectivamente con el isoflurane. El sevoflurane influencia a la resistencia vascular periférica menos que el isoflurane y el desflurane. El desflurane indujo una disminución en la resistencia vascular periférica que ocurrió principalmente debido a sus efectos sobre los vasos arteriales. En contraste, el sevoflurane aumentó la distensibilidad e impedancia arteriales concomitantemente con una reducción en el diámetro aórtico, lo que sugiere que este anestésico puede alterar las propiedades mecánicas de la aorta. (19)

En los pacientes quirúrgicos de alto riesgo hay propensión a una hiperreactividad vascular. Algunos cambios marcados en la presión arterial son vistos frecuentemente en el intraoperatorio. Esto puede resultar en un compromiso serio en el balance de oxígeno miocárdico y en la función ventricular izquierda. Como consecuencia de su coeficiente de partición bajo sangre - gas, un agente anestésico como el sevoflurane puede rápidamente controlar la presión arterial

Los efectos hemodinámicos del sevoflurane en personas voluntarias sanas fueron evaluados también durante la respiración espontánea y controlada y durante administraciones cortas y prolongadas. El sevoflurane no alteró la frecuencia cardiaca, pero si disminuyó la presión arterial media y la presión media en la arteria pulmonar. El índice cardíaco disminuyó a 1 y 1,5 MAC pero retornó a su línea de base a los 2 MAC. (20)

La resistencia vascular sistémica disminuyó en una forma dosis dependiente. El sevoflurane no alteró los índices post-carga. Comparado con el isoflurane, la presión media de la arteria pulmonar fue significativamente menor con el sevoflurane. La administración de sevoflurane con N₂O al 60%, la administración prolongada o la ventilación espontánea resultaron en una disminución en la depresión cardiovascular.(20)

El flujo sanguíneo renal fue preservado con 1 MAC de sevoflurane mientras que con 1 MAC de halotano se evidenció una disminución del 18%. El flujo sanguíneo del antebrazo, estimado por pletismografía, aumentó con concentraciones crecientes de sevoflurane pero la resistencia vascular del antebrazo fue significativamente mayor que con desflurane o isoflurane (19).

El sevoflurane fue investigado en pacientes con enfermedad isquémica cerebrovascular³⁴. Tanto la respuesta al dióxido de carbono como la autorregulación cerebral fueron mantenidas bien bajo 0,88 MAC de sevoflurane en pacientes que tenían una enfermedad isquémica cerebrovascular, y hasta 1,2 MAC en pacientes con circulación cerebrovascular intacta³⁵. El desflurane parece ser similar al isoflurane con la excepción de una inhibición de la autorregulación cerebral empezando a 0,5 MAC. El uso de los agentes anestésicos volátiles para la cardioprotección está ganando un soporte experimental sustancial, no sólo por sus efectos hemodinámicos sino por preservar los niveles de adenosina trifosfato y por regular los canales de potasio en el miocardio. El sevoflurane ha mostrado un efecto favorable sobre los cambios metabólicos durante los períodos isquémicos.(18)

Factores que afectan a la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios

Aumentan la CAM
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia (hasta 42°C) • Hipernatremia • Fármacos que estimulan el SNC: <ul style="list-style-type: none"> Anfetaminas Efedrina Morfina (en caballo) Fisostigmina
No alteran la CAM
<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la anestesia • Hiperkalemia, hipokalemia • Género • PaCO₂ (15 – 95 mmHg) • PaO₂ > 40 mmHg • Presión arterial > 50 mmHg • Acidosis o alcalosis metabólica • Atropina, glicopirrolato, escopolamina (periférica)
Disminuyen la CAM
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia • Hiponatremia • Gestación • PaCO₂ > 95 mmHg • PaO₂ < 40 mmHg • Presión arterial < 50 mmHg • Edad avanzada • Fármacos que deprimen el SNC: <ul style="list-style-type: none"> - Otros agentes inhalatorios: <ul style="list-style-type: none"> N₂O - Anestésicos inyectables: <ul style="list-style-type: none"> Barbitúricos Ketamina Propofol - Medicación preanestésica: <ul style="list-style-type: none"> Agonistas adrenérgicos α₂ Opiáceos Benzodiacepinas Fenotiacinas - Otros: <ul style="list-style-type: none"> Adenosina Anticolinérgicos centrales Antagonistas de los receptores 5HT

Tabla 4. Algunos factores que afectan a la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios (Quasha y col, 1980; Cullen, 1986; Steffey, 1996).

Relevancia de los diferentes receptores específicos y canales iónicos como mediadores directos de la CAM

Receptor	Razonamiento
<p><i>Relevantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptores glicinérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Están ampliamente distribuidos por la médula espinal y son los mediadores más importantes de la neurotransmisión inhibitoria en la misma. - Los anestésicos inhalatorios prolongan la duración de los potenciales miniatura post-sinápticos a concentraciones clínicas. - El efecto de los antagonistas de estos receptores sobre la CAM se correlaciona con los efectos observados in vitro.
<p><i>Posiblemente relevantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptores 5-HT_{2A} • Canales de sodio • Receptores NMDA 	<ul style="list-style-type: none"> - El ketanserín, bloqueante específico de estos receptores, por vía intratecal disminuye la CAM en un 20-25%, pero no se ha visto efecto directo en estudios in vitro. - La lidocaína, inhibidora de los canales de sodio presinápticos, por vía sistémica disminuye la CAM en un 40-50%. - Los anestésicos inhalatorios pueden inhibir los canales de sodio a concentraciones clínicas, pero los compuestos inhalatorios no inmovilizantes no pueden. - El bloqueo de los canales de sodio puede disminuir la liberación de glutamato de las terminaciones nerviosas que contienen receptores NMDA. - In vitro, muchos anestésicos inhalatorios pueden bloquear los receptores NMDA a concentraciones clínicas. - El bloqueo de los receptores NMDA disminuye la CAM proporcionalmente a la concentración de bloqueante en la parte baja de la médula espinal. - La disminución de liberación de glutamato tras el bloqueo de los canales de sodio producido por los anestésicos inhalatorios disminuye la actividad de los receptores NMDA. - Se especula que la estimulación de los receptores glicinérgicos en las terminaciones nerviosas que contienen receptores NMDA puede incrementar la liberación de glutamato y disminuir la actividad de los receptores NMDA.
<p><i>Probablemente irrelevantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Canales de potasio • Receptores AMPA y kainato 	<ul style="list-style-type: none"> - Un estudio en ratones modificados genéticamente no dio lugar a cambios de la CAM. - El riluzol, un activador no específico de los canales de potasio, en infusión por vía intratecal o intravenosa a concentraciones no tóxicas no disminuye la CAM. - Aunque el bloqueo de los receptores AMPA y kainato disminuye la CAM y los anestésicos inhalatorios inhiben ligeramente los potenciales excitatorios post-sinápticos mediados por estos receptores, en ratones modificados genéticamente con ausencia de subunidades conformadoras de estos receptores tienen valores normales de la CAM.

<p><i>Muy probablemente irrelevantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptores GABA_A • Receptores opiáceos • Receptores adrenérgicos α_2 • Receptores 5-HT₃ • Receptores colinérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Los aumentos de la CAM derivados de la administración intratecal de antagonistas de estos receptores no se correlacionan con el efecto in vitro. - Las correlaciones entre los efectos sobre la CAM y los efectos in vitro son inconsistentes. - La administración intravenosa de antagonistas de los receptores GABA_A aumenta la CAM tanto como la DE₅₀ de ketamina. - La naloxona, un antagonista puro de estos receptores, no varía la CAM - La administración sistémica y/o intratecal de bloqueantes de estos receptores no dio lugar a aumentos de la CAM. - La ondansetrona, un bloqueante de estos receptores, no afecta la CAM. - Algunos efectos anestésicos in vitro sobre los receptores 5-HT₃ son excitatorios. - Bloqueantes de los receptores nicotínicos y muscarínicos no alteran la CAM. - Un compuesto inhalatorio no inmovilizante inhibe los receptores colinérgicos nicotínicos.
---	---

Tabla 5. Relevancia de los diferentes receptores específicos y canales iónicos como mediadores directos de la CAM (Sonner y col, 2003).

1.4. INTERACCIÓN ENTRE AGENTES ANESTÉSICOS

Cuando dos o más fármacos son administrados conjuntamente se puede producir una interacción entre ellos, de tal manera que el efecto producido por ambos puede ser igual, mayor o menor que la suma de los efectos ejercidos por ambos agentes por separado. Existen varios tipos de interacciones farmacológicas, que pueden ser de tipo farmacocinético, cuando se alteran los parámetros farmacocinéticos de uno o de los dos agentes (aclaramiento plasmático, volumen de distribución, vida media, unión a proteínas plasmáticas, etc.), o de tipo farmacodinámico, cuando la interacción afecta únicamente al efecto o efectos ejercidos por los fármacos, bien a nivel del receptor (competición, desplazamiento, etc..) o bien porque poseen diferentes mecanismos de acción (Klaassen, 2001).

Los distintos tipos de interacción farmacológica son:

- *Adición:* cuando el efecto combinado de 2 fármacos es igual a la suma del efecto de cada uno de ellos cuando es administrado por separado.
- *Sinergismo:* cuando el efecto combinado de 2 fármacos es mayor que la suma de los efectos de cada uno por separado.
- *Potenciación:* cuando un determinado efecto de un fármaco se incrementa al administrar otro que no posee dicho efecto.

- *Antagonismo*: cuando el efecto combinado de 2 fármacos es menor que la suma de los efectos de cada uno por separado, o bien, cuando el efecto de uno de ellos es neutralizado por la administración del otro.

Desde un punto de vista anestésico nos interesan el sinergismo y la adición entre fármacos con el objetivo principal de obtener el efecto o los efectos deseados, pero disminuyendo las dosis administradas de cada uno de los agentes anestésicos y así poder evitar al máximo la aparición de los efectos adversos no deseados. A este nuevo concepto de modalidad anestésica se le denomina “*anestesia equilibrada*”.

Una de las características más importantes de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 es su capacidad para reducir los requerimientos de otros agentes anestésicos. En el caso particular de la dexmedetomidina, se ha comprobado que es capaz de disminuir la dosis necesaria para inducir una pérdida de conciencia de diversos agentes anestésicos intravenosos, como el propofol (Peden y col, 2001) o los barbitúricos (Scheinin y col, 1992). Esta interacción probablemente sea de tipo farmacocinético como consecuencia del efecto reductor del gasto cardíaco ejercido por los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , lo que altera los volúmenes de distribución de los otros fármacos (Buhner y col, 1994).

La dexmedetomidina también reduce los requerimientos de los anestésicos inhalatorios, lo que se manifiesta mediante la reducción de la CAM. Esta reducción ocurre, entre otros agentes inhalatorios, en el caso del halotano (Segal y col, 1989) y del isoflurano (Savola y col, 1991a; Aantaa y col, 1997). En la especie humana, la dexmedetomidina es capaz de reducir la CAM de isoflurano en pacientes sanos de manera dosis-dependiente (desde una CAM basal de 1,05% hasta una CAM de 0,72% a concentraciones plasmáticas bajas y de 0,52% a concentraciones plasmáticas altas de dexmedetomidina) (Khan y col, 1999).

La dexmedetomidina, además, presenta un sinergismo con los fármacos opiáceos agonistas puros, como el fentanilo, la meperidina o la morfina, independientemente de la vía de administración utilizada, en términos de una mayor duración de los efectos analgésicos de los opiáceos a una dosis determinada y de disminución de la dosis

necesaria para obtener un mismo efecto analgésico (Meert y De Kock, 1994). Se ha comprobado que este sinergismo es de tipo farmacodinámico, siendo los receptores adrenérgicos α_2 C de la médula espinal los posibles responsables del mismo (Fairbanks y col, 2002). Cuando la dexmedetomidina es administrada junto con la ketamina existe una potenciación de la capacidad antinociceptiva y una reducción de los requerimientos intraoperatorios de esta última, además, es capaz de disminuir los efectos cardioestimulantes y los efectos adversos en el SNC inducidos por la ketamina (Levanen y col, 1995).

Las benzodiacepinas también interaccionan con otros fármacos anestésicos de manera sinérgica y/o aditiva. El midazolam reduce los requerimientos de otros agentes anestésicos intravenosos, como el tiopental (Wilder-Smith y col, 1999) y el propofol (Short y Chui, 1991), en términos de inmovilidad, hipnosis y capacidad analgésica. Además, utilizados en combinación para la inducción anestésica, el midazolam y el tiopental reducen la respuesta autonómica de tipo hemodinámico y cardíaco (frecuencia cardíaca, presión arterial y concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina) frente a la intubación endotraqueal (Nishiyama y col, 2002).

El midazolam cuando es administrado por vía intravenosa en humanos potencia la capacidad del halotano de producir inmovilidad de forma exponencial, es decir, a medida que aumenta la dosis del primero se reduce más la CAM del segundo (desde una CAM basal de 0,78% hasta una CAM, con midazolam a concentraciones plasmáticas incrementales, de 0,47%, 0,38% y 0,23% respectivamente), lo que ocurre hasta un determinado nivel a partir del cual ya no existe una mayor reducción puesto que esta potenciación es saturable (Inagaki y col, 1993). Se ha descrito un sinergismo, de tipo farmacodinámico, entre el midazolam y diversos fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , entre los que se encuentra la dexmedetomidina, en cuanto al efecto sedante producido por ambos, permitiendo la utilización de dosis inferiores a las necesarias para conseguir el mismo grado de hipnosis y de efecto ansiolítico que se obtendría con cada fármaco por separado (Salonen y col, 1992). También hay estudios de interacción entre el midazolam y los agentes opiáceos agonistas puros. En relación al efecto hipnótico, se ha visto un sinergismo entre el midazolam y el alfentanilo para inducir la anestesia (Vinik y col, 1989). Cuando se administra por vía intratecal, el midazolam potencia

el efecto analgésico de la morfina, mientras que por vía intracerebroventricular reduce su capacidad antinociceptiva, es decir, el midazolam produce una potenciación a nivel espinal y un antagonismo a nivel supraespinal del efecto analgésico de la morfina (Luger y col, 1995). En cuanto al desarrollo de tolerancia frente al efecto analgésico y de dependencia a los opiáceos, por la administración crónica de los mismos, el midazolam es capaz de inhibir o paliar ambas respuestas (Tejwani y col 1993).

Los agentes inhalatorios pueden alterar diversos parámetros farmacocinéticos de otros fármacos anestésicos cuando son administrados conjuntamente. Estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en animales sugieren que el halotano inhibe la capacidad del hígado para metabolizar otros fármacos, lo cual, junto con la disminución del flujo sanguíneo hepático en los animales anestesiados, da lugar a una mayor concentración plasmática de los mismos (Aune y col, 1983; Reilly y col. en 1985). Además, se ha observado que el halotano es capaz de alterar la distribución y/o la unión de la ketamina (White y col, 1976), del diazepam, del midazolam (Suárez y col, 1991) y del tiopental (Buch y col, 1991) a las proteínas plasmáticas, lo que da lugar a una mayor duración de sus efectos. El halotano, el isoflurano y el metabolito derivado del metabolismo hepático del halotano, el ácido trifluoroacético, también pueden alterar la biodisponibilidad de algunos fármacos, como el diazepam, al desplazarlo de su unión a las proteínas plasmáticas *in vitro* y, por tanto, aumentando la fracción libre del mismo (Dale y Nilsen, 1984; Dale y Jenssen, 1986).

Cuando se administran conjuntamente 2 fármacos con capacidad, cada uno de ellos por separado, de reducir la CAM de halotano o de isoflurano, la interacción que se produce entre ambos puede dar lugar a una reducción de la CAM mayor a la obtenida con cada uno individualmente, es decir, puede ocurrir un sinergismo en el efecto de reducción de la CAM. Tal es el caso de la administración conjunta de un fármaco opiáceo y una benzodiacepina, como el fentanilo y el diazepam, que reducen la CAM de isoflurano en un 74%, frente al 54% de reducción obtenida solo con fentanilo, en perros (Hellyer y col, 2001); o el caso de un opiáceo con un antiinflamatorio no esteroideo, como la morfina y la aspirina, que reducen la CAM de isoflurano en ratas, cuando se administran al mismo tiempo, desde un valor CAM de 1,17% con morfina hasta un 0,9% con ambos fármacos conjuntamente (Gómez de Segura y col, 1998). Sin embargo, no existe sinergismo entre la morfina y un agente antiinflamatorio no esteroideo selectivo de

la COX-2, como es el meloxicam (Santos y col, 2004). En el caso particular de la dexmedetomidina y el midazolam, no se ha estudiado la interacción que existe entre ellos para el efecto de reducción de la CAM de los anestésicos inhalatorios. También puede existir una interacción entre dos anestésicos inhalatorios. Un estudio realizado recientemente en ratas demuestra que existe un efecto aditivo entre el halotano y el isoflurano (Eger y col, 2003) cuando se vaporizan al mismo tiempo.

2. JUSTIFICACIÓN

La tendencia actual en la práctica anestésica, en el campo de la anestesiología, consiste en la utilización de protocolos cada vez más seguros y eficaces que cubran todas las acciones farmacológicas requeridas para producir una anestesia general. Para ello se tienen que combinar diversos fármacos, puesto que en la actualidad aun no existe un agente que posea una capacidad hipnótica, analgésica y relajante muscular, sin producir, al mismo tiempo, una excesiva depresión de los sistemas cardiovascular y respiratorio.

De entre las combinaciones anestésicas habitualmente más utilizadas se encuentra la utilización de un agente tranquilizante o ansiolítico junto con otro que posea capacidad analgésica, ambos en combinación con un fármaco que produzca hipnosis y relajación muscular. Estas combinaciones de diversos agentes anestésicos reducen los riesgos asociados a una excesiva depresión cardiovascular y respiratoria del paciente, puesto que permiten disminuir las dosis requeridas de cada agente para conseguir el mismo efecto. Para la realización del presente trabajo se planteó la utilización de un agente agonista de los receptores adrenérgicos α_2 , por su capacidad analgésica y sedante; en comparación con una benzodiacepina, por su capacidad sedante y ansiolítica, administrados con un agente inhalatorio, con el objetivo de estudiar la posible interacción farmacológica que tiene lugar entre estos fármacos para el efecto reductor de la CAM. El agente agonista de los receptores adrenérgicos α_2 elegido fue la dexmedetomidina, y la benzodiacepina seleccionada fue el midazolam. Estos dos fármacos fueron seleccionados en base a la revisión bibliográfica realizada al ser dos agentes muy utilizados tanto en anestesiología y no haber encontrado bibliografía referente a la interacción que existe entre estos para el efecto de reducción de la CAM. Dado que el sevoflurano es uno de los anestésicos inhalatorios que ha sido estudiado en mayor profundidad y los más utilizados en anestesiología, fue este agente el que se eligió para la realización del presente estudio. A partir de la posible interacción farmacológica ocurrida entre estos tipos de agentes, la dexmedetomidina-sevoflurano y el midazolam-sevoflurano, podría establecerse un protocolo anestésico más seguro y eficaz, que son los principales objetivos perseguidos en el campo de la anestesiología clínica, así como la disminución de los requerimientos de los agentes anestésicos.

3. OBJETIVOS

Para la realización del presente trabajo se plantearon una serie de objetivos:

1. Observar y medir los cambios hemodinámicos que se producen sin la administración de Dexmedetomidina ni midazolam durante la Anestesia General en el grupo control A
- 2.- Observar y medir los cambios hemodinámicos que produce la Dexmedetomidina por infusión continua por goteo durante la Anestesia General en el Grupo B
- 3.- Observar y medir los cambios hemodinámicos que produce el midazolam durante la Anestesia General en el grupo C
- 4.- Obtener tres grupos de estudio: un control (A), dos grupos problema: con administración de dexmedetomidina (B) y con la administración de midazolam (C).
- 5.- Medir los efectos en la concentración mínima alveolar por medio del monitor de la máquina de anestesia (línea de muestreo) y por la graduación en el vaporizador sin la administración de la dexmedetomidina ni del midazolam en el grupo control (A)
- 6.- Determinar los efectos que tiene la administración de una infusión intravenosa continua de $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ de dexmedetomidina con previa administración de una dosis de impregnación a $0.5\text{ mcg}/\text{Kg}$, sobre las concentraciones alveolares mínimas del sevoflurano. Grupo B
- 7.- Medir por medio del monitor de la maquina de anestesia (línea de muestreo) y por la graduación en el vaporizador efectos en la concentración mínima alveolar con la administración del midazolam a $100\text{ mcg} / \text{kg}$ en el Grupo C
- 8.- Registrar los datos durante cada Anestesia General por medio de la Hoja de Conducción Anestésica y en la cédula de recolección de datos estadísticos (**Hoja 1**)

9.- Analizar y comparar los tres grupos de estudio

10.- Obtener conclusiones del estudio

4. MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo fue realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital “Fernando Quiroz Gutiérrez”, tras obtenerse la aprobación por parte del comité de ética del propio hospital. Los estudios se realizaron durante el turno matutino y vespertino.

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio fue de tipo observacional, comparativo, longitudinal, abierto y prospectivo

4.2. PACIENTES

El estudio incluyó 90 pacientes de 18 a 50 años de edad de sexo indiferente que fueron sometidos a cirugía de tipo electiva bajo anestesia general que no tenían ningún criterio de exclusión siendo asignados aleatoriamente en los tres diferentes grupos de estudio.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes que se incluyeron en el estudio cumplieron con los siguientes criterios:

- 1.- Pacientes de ambos sexos
- 2.- Edad: 18 - 50 años
- 3.- Sometido a algún procedimiento quirúrgico de tipo electivo

- 4.- Sometidos a Anestesia General
- 5.- Riesgo de ASA I, II
- 6.-Pacientes que aceptaron el procedimiento mediante el consentimiento informado

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ningún paciente presentaba cualquiera de los siguientes criterios como para no estar incluidos en el estudio:

- 1.- Menor de 18 años y mayores de 50 años
- 2.- Sometido a algún procedimiento quirúrgico de tipo urgente
- 3.- Sometidos a Anestesia Regional
- 4.- Riesgo ASA III o mayor
- 5.- Enfermedades Cardiacas no controladas
- 6.-Pacientes que no aceptaron el procedimiento anestésico

4.5. GRUPOS

Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en 3 grupos, constituidos por 30 pacientes cada uno. Los 3 grupos de pacientes fueron los que se detallan a continuación:

- 1.- Grupo testigo sin Dexmedetomidina o Midazolam (A)
- 2.- Grupo problema Dexmetomidina por infusión continua por goteo (B)
- 3.- Grupo problema Midazolam durante la inducción (C)

4.6. MATERIAL Y RECURSOS

La siguiente lista enumera los recursos y materiales utilizados durante el estudio:

- Maquina tipo Omheda
- Vaporizador para Sevofluorano
- Monitor EKG (DII y V5)
- Baumanómetro automático, programable
- Oximetría de pulso
- Capnografía y espirometría

- Monitoreo del análisis de los gases por la Maquina Omheda
- Termómetro esofágico
- Cédula de recolección de datos elaborada por el investigador (**Hoja 1**)
- Hoja de registro anestésico (SM-1-22)
- Tinta de color azul, negro y rojo
- Papel carbón
- Apoyo por parte del Laboratorio Hospira para el abasto de Precedex (Dexmedetomidina). Sol inyectable de 200 mcg / 2 ml
- Los fármacos adicionales que se requirieron para el estudio fueron proporcionados por el departamento de anestesiología del Hospital
- El narcótico fue aportado por los investigadores

4.7. PREPARACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes una vez que se elegía de forma aleatoria el grupo al que se iba a incluir, pasaba a la sala quirúrgica y se le colocaba el monitoreo tipo I que incluía: EKG (D II y V5), Baumanómetro, Oxímetro y se midieron los signos vitales basales a los que se les asignó el minuto “cero” para fines estadísticos y se continuaron recabando para fines del estudio cada 20 minutos. También se monitorizaron de forma continua la frecuencia respiratoria, la temperatura, la presión parcial de CO₂ espiratorio y el CAM una vez que se realizaba la inducción anestésica y la intubación orotraqueal. Para medir estos parámetros se utilizó la capnografía y la línea de muestreo con la que cuenta la Máquina Omheda.

4.8. MÉTODO ANESTÉSICO

Previa monitorización (tipo I, no invasiva) a todos los pacientes de los tres grupos durante la inducción de la Anestesia General se premeditaron con atropina a dosis de 10 mcg, posteriormente les aplicó una narcosis basal con fentanyl a dosis de 2 mcg / kg, como inductor se utilizó propofol a dosis de 2 mg / kg y de relajante neuromuscular se aplicó vecuronio a dosis de 100 mcg /kg.

Los asignados al primer grupo (denominado "A") fueron medicados con fármacos convencionales utilizados durante la anestesia general de manera habitual sin utilizar dexmedetomidina ni midazolam.

Los pacientes del segundo grupo (denominado "B") fueron medicados con dexmedetomidina con una dosis de impregnación de 0.5 µg / Kg administrada en 20 minutos, posteriormente se iniciaba la inducción con los fármacos convencionales, para seguir con una infusión continua por goteo durante el procedimiento quirúrgico de 1.0 µg / Kg / hr, suspendiéndose 20 minutos antes de concluir el acto quirúrgico.

Los pacientes del tercer grupo (denominado "C") fueron medicados con Midazolam en dosis de 100 µg/Kg y posteriormente se les administraron los mismos fármacos convencionales.

Previa desnitrogenización por 3-5 minutos con O₂ a 3L por minuto y posterior a la inducción anestésica se dio apoyo ventilatorio hasta alcanzar una relajación adecuada. Bajo laringoscopia directa se colocó sonda endotraqueal de tipo Murphy de diámetro adecuado para cada paciente; se conectó al circuito anestésico y se administró Oxígeno a 2-3 litros por minuto junto con *sevofluorano* de acuerdo al requerimiento en cada grupo. Durante todo el transanestésico se medirá la tensión arterial diastolita, la tensión arterial diastólica, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la Saturación de O₂ por oximetría, el CAM, el CO₂ espiratorio y la temperatura cada 20 minutos de modo continuo; también se evaluará la presencia de trastornos del ritmo, cambios en el S-T, etcétera. Observando, midiendo y registrando cada 20 minutos el análisis de los gases, así como un registro estricto de todos los parámetros en la hoja de conducción anestésica y estableciendo un registro en la hoja de recolección de datos para fines estadísticos.

El mantenimiento del narcótico en todos los grupos fue de acuerdo a los requerimientos y se hizo un cálculo de la tasa del narcótico (fentanyl), determinando así la diferencia estadística en la disminución del CAM del sevofluorano.

La emersión de todos los pacientes de los tres grupos fue por metabolismo natural de los fármacos; previa aspiración se realizó extubación bajo los criterios de extubación ya establecidos; los

pacientes fueron trasladados al área de recuperación donde permanecieron con oxígeno suplementario, monitorizados con electrocardiograma, presión arterial no invasiva y Sat O₂ dándose por terminado el procedimiento anestésico.

Se hizo el registro de datos y de las incidencias durante el tiempo que duró la Anestesia General que dependió directamente del tipo de procedimiento quirúrgico.

4.9. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas. Todos los valores de los parámetros medidos durante el estudio fueron agrupados y analizados por medio de un análisis de variables, con un intervalo de confianza del 99%, realizando mediciones de promedios con desviación estándar, así como el análisis de varianza y t de student.

5. RESULTADOS

Se estudiaron 90 pacientes adultos de ambos sexos, que fueron seleccionados aleatoriamente con una distribución del sexo de 64 % del sexo femenino y 36 % del sexo masculino, tal como se muestran en las gráficas 1 y 2, que fueron intervenidos quirúrgicamente para cirugía general, cirugía laparoscópica, ORL, ortopedia entre otros como se observa en la tabla y grafica 3, en un periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2006 al 31 de Agosto 2006. Se conjuntaron en tres grupos de estudio: Grupo control sin Dexmedetomidina o Midazolam (A); Grupo problema I Dexmetomidina por infusión continua por goteo (B); Grupo problema II Midazolam durante la inducción (C)

En cada grupo se incluyeron 30 pacientes con una edad promedio para el grupo A de 39 ± 10 años de edad, para el grupo B de 33 ± 9 años de edad y para el grupo C de 41 ± 8 años de edad. Una vez en el quirófano, a los pacientes se les registró la presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, se les colocó un sistema para el monitoreo de electrocardiograma y la oximetría de pulso en forma continua, los

signos vitales, además de la CAM se registraron con fines estadísticos cada 20 minutos.

El grupo A no se utilizó ni dexmedetomidina ni midazolam, solo los fármacos convencionales, en el grupo B se utilizó dexmedetomidina a 1mcg/Kg/ hr previa dosis de impregnación a 0.5 mcg / Kg y el grupo C se administró midazolam a 100 mcg /Kg. Todos los grupos se manejaron con los fármacos convencionales ya descritos, se mantuvieron con oxígeno a 3 L por minuto agregando Sevoflurano de acuerdo a los requerimientos de cada grupo. Se llevó un control de los hemodinámicos así como del CAM.

Se presentó una variación en los signos vitales transoperatorios, entre el grupo B (Dexmedetomidina) y los grupos A (control) y C (midazolam) tal y como se muestran en las gráficas 4, 5 y 6.

Parámetros cardiovasculares

La frecuencia cardíaca (FC) del grupo en los que se administró la infusión intravenosa continua de dexmedetomidina (GRUPO B) presentó una reducción estadísticamente significativa ($p \leq 0,002$) con respecto los grupos control GRUPO A Y GRUPO C). En el grupo C la FC obtenida fue similar a la del grupo control A, No se observaron diferencias estadísticamente significativas de FC entre estos de grupos.

Estos resultados se muestran en la grafica, donde se han representado las diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,002$) encontradas entre los grupos con respecto a la FC de cada uno de los grupos.

Las presiones arteriales sistólicas y diastólicas del grupos B fueron significativamente menores ($p \leq 0,002$) que las del grupo control A y las del grupo C (midazolam).

Sin embargo, en el grupos C las presiones arteriales sistólicas y diastólicas no fueron significativamente menores que las del grupo control o A (sin dexmedetomidina, ni midazolam)

Por lo tanto no se observaron diferencias significativas de ninguna de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas entre los grupos A y C.

Estos resultados se muestran en las tablas y gráficas 5 y 6 que corresponden a las tendencias de la TAS y de la TAD donde se han representado las diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,002$) encontradas entre los valores medidos entre cada uno de los grupos marcando su desviación estándar de cada una de ellas.

Dosis del narcótico

Los resultados de la tendencia del narcótico en este caso del Fentanyl como se observa en la tabla y gráfica 8, mostró una tasa para el grupo A de $2,3 \pm 0,6$, similar a la que mostró el grupo C (midazolam) de $2,2 \pm 0,4$, no obstante tuvo el efecto contrario en comparación con la concentración alveolar mínima.

En cuanto a la tendencia del grupo B fue muy favorable ya que presentó una tasa de 1.8 mcg/kg/hr como se muestra en la tabla y gráfica 8, observando también una tendencia de la CAM hacia la disminución.

Concentración alveolar mínima

Los resultados de las tendencias del CAM expresados como los valores medidos, que se muestran obtenidos en el grupo B fueron significativamente inferiores ($p \leq 0,002$) a los valores de CAM de los grupos control A y C. La CAM del grupo C no fue significativamente menor que la del grupo A.

Estos resultados se muestran de manera gráfica (tabla y gráfica 7), donde se han representado las diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,002$) encontradas en la CAM del grupo B en comparación de los grupos A y C

6. Discusión

El porcentaje de reducción de la CAM obtenido en el grupo B cuando se administró la infusión intravenosa por goteo de dexmedetomidina en comparación el grupo control A fue el siguiente:

- 29 % para la CAM sev

El porcentaje de reducción de la CAM obtenido cuando se administró el bolo intravenoso de midazolam de forma única en comparación el grupo control A fue el siguiente:

- 2% para la CAM sev

El porcentaje de reducción de la CAM del grupo B fue significativamente mayor ($p \leq 0,002$) que el del grupo C, no presentando gran diferencia de este con respecto al grupo A.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de reducción de la CAM del grupo C y el grupo A, sin embargo, el porcentaje de reducción de la CAM del grupo B fue significativamente superior ($p \leq 0,002$) al obtenido en el grupo C.

Estos resultados se muestran en la tabla y la gráfica 7, donde se han representado las diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,002$) encontradas en las tendencias de reducción de la CAM, expresados como el valor medido y su desviación estándar, entre los diferentes grupos.

Sin embargo hay que tener en cuenta que la dosis del narcótico administrado en cada uno de los grupos fue de acuerdo a los requerimientos de cada grupo por lo que la tasa de fentanyl que se calculó en el grupo A fue de 2.3 mcg / Kg / hr y es significativamente mas elevada que la del grupo B que fue de 1.8 mcg /Kg/ hr, observando que no hubo gran diferencia con la tasa que presentó el grupo C de 2.2 mcg / Kg / hr.

Estos resultados se muestran en la tabla y la gráfica 8, donde se han representado las diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,002$) encontradas en las tendencias de mayor consumo del narcótico en los grupos A y C a diferencia del grupo B donde se utilizó Dexmedetomidina.

En este análisis se compararon los valores medidos de TAS, TAD, FC y el CAM así como todos los parámetros estudiados entre los tres grupos. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas para un valor de ($p \leq 0,002$).

6.1. GRUPO DE EDAD Y SEXO

TABLA 1 PROMEDIO DE EDAD

	EDAD	DESV EST
GRUPO A	39	10
GRUPO B	33	9
GRUPO C	41	7

GRÁFICA 1 PROMEDIO DE EDAD

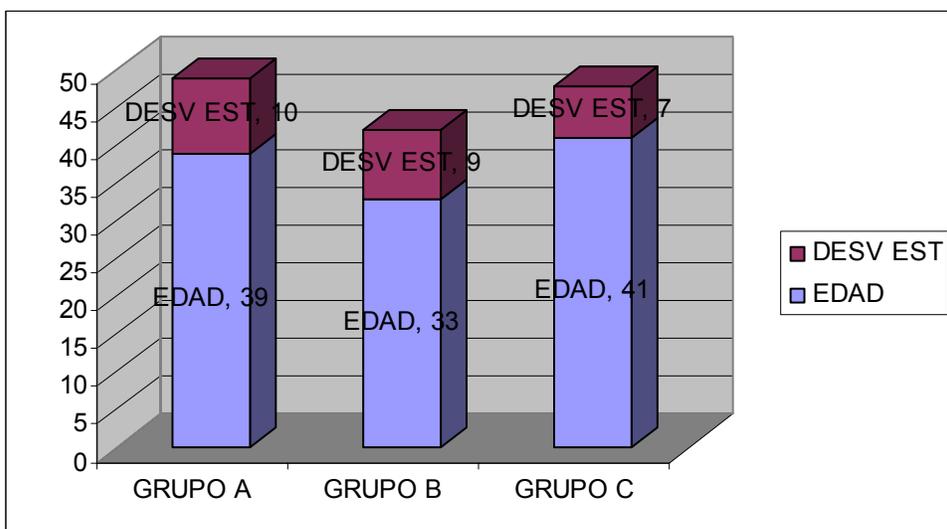
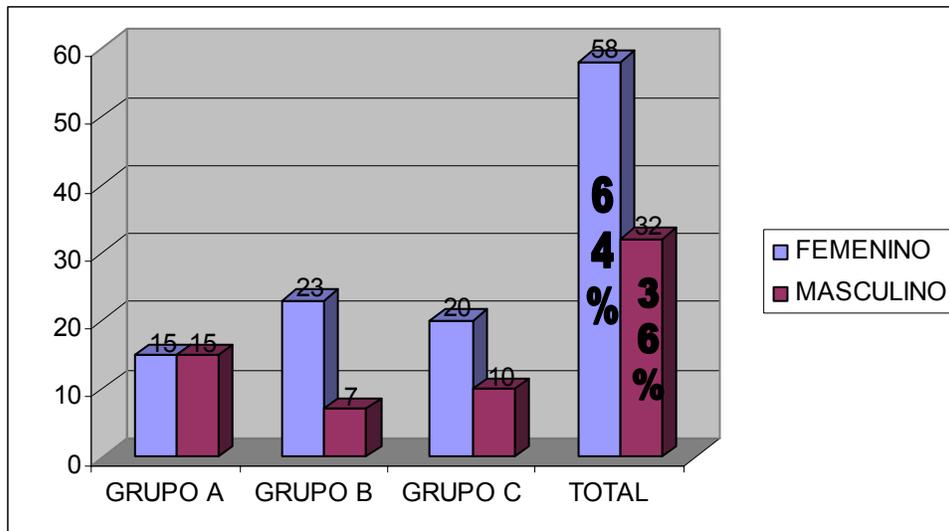


TABLA 2 GRUPO POR SEXO

	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
GRUPO A	15	15	30
GRUPO B	23	7	30
GRUPO C	20	10	30
TOTAL	58	32	90

GRÁFICA 2 GRUPO POR SEXO

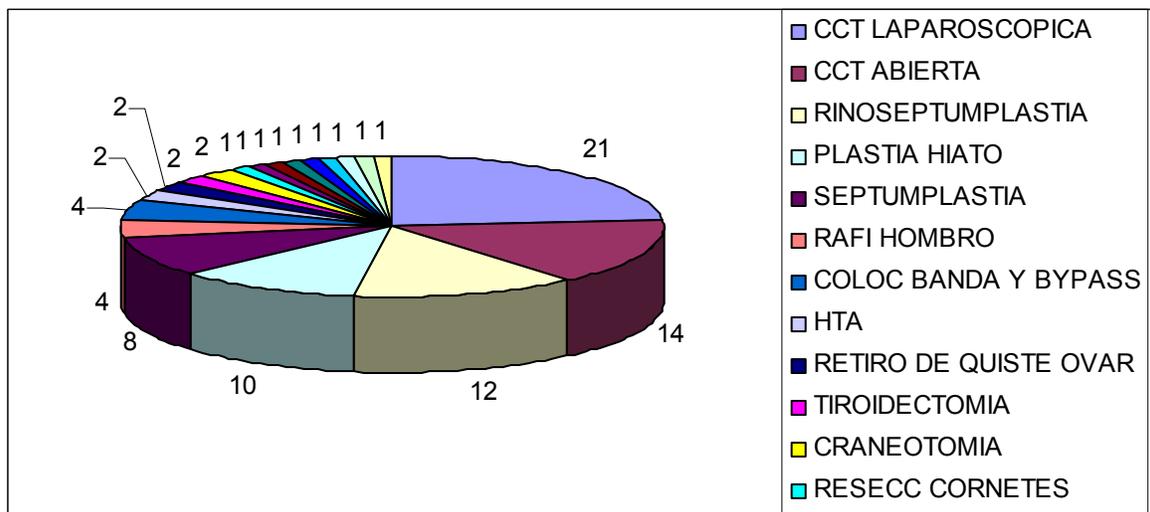


6.2. TIPO DE CIRUGIA

TABLA 3 TIPO DE CIRUGIA

TIPO DE CIRUGIA	TOTAL
CCT LAPAROSCOPICA	21
CCT ABIERTA	14
RINOSEPTUMPLASTIA	12
PLASTIA HIATO	10
SEPTUMPLASTIA	8
RAFI HOMBRO	4
COLOC BANDA Y BYPASS	4
HTA	2
RETIRO DE QUISTE OVAR	2
TIROIDECTOMIA	2
CRANEOTOMIA	2
RESECC CORNETES	1
RECHAZO MAT OSTES	1
URETEROTOMIA	1
QX MAXILAR	1
RESECCION DE COLON	1
PROSTATECTOMIA	1
CARDIOTOMIA	1
HEMORROIDECTOMIA	1
LAMINECTOMIA	1

GRÁFICA 3 TIPO DE CIRUGIA

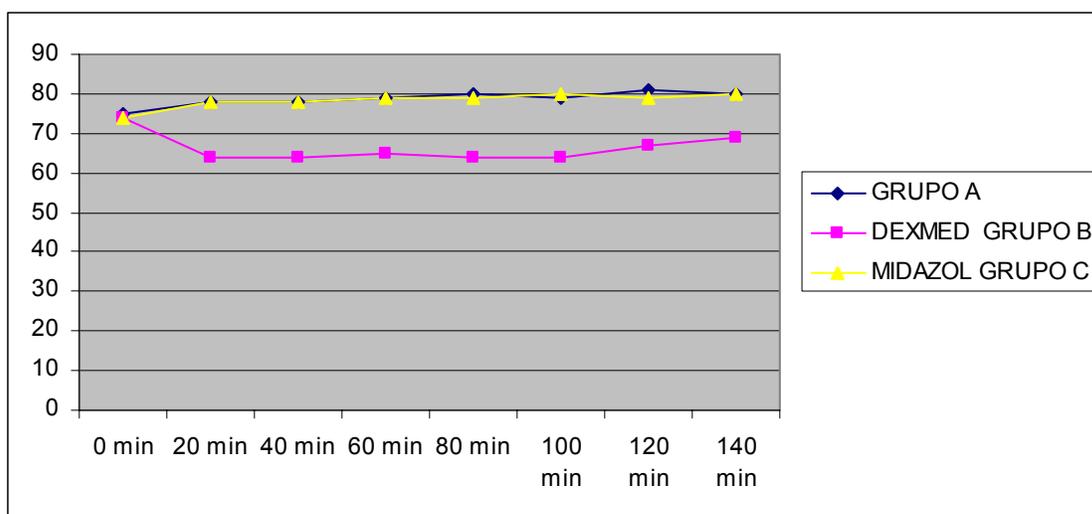


6.3. FRECUENCIA CARDIACA

TABLA 4 FRECUENCIA CARDIACA

	0 min	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min
GRUPO A	75	78	78	79	80	79	81	80
DESV EST	12	8	8	8	9	8	8	8
DEXMED GRUPO B	74	64	64	65	64	64	67	69
DESV EST	13	5	5	5	4	4	5	6
MIDAZOL GRUPO C	74	78	78	79	79	80	79	80
DESV EST	12	11	11	11	12	12	11	9

GRÁFICA 4 FRECUENCIA CARDIACA

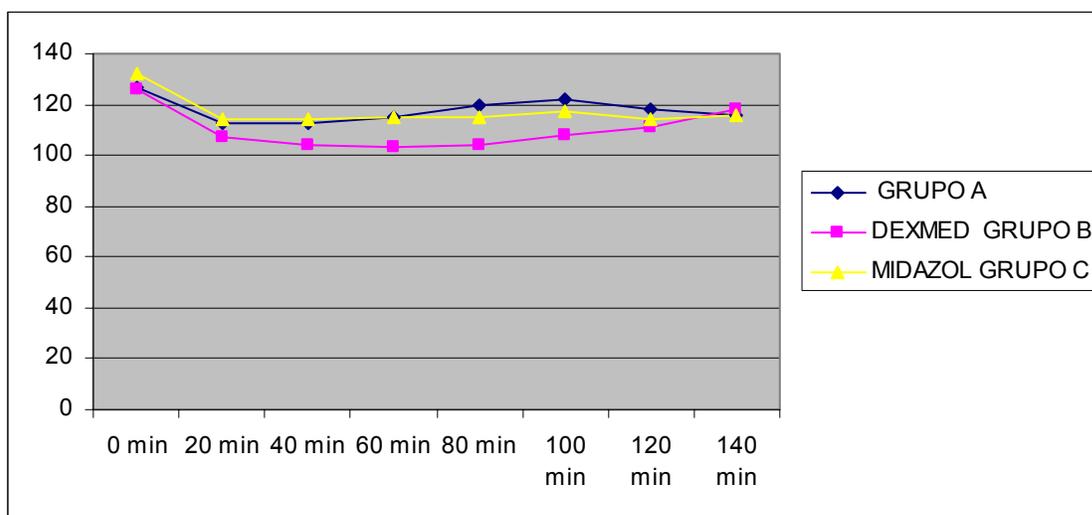


6.4. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

TABLA 5 PRESION ARTERIAL SISTOLICA

TABLA DE TAS	0 min	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min
GRUPO A	127	113	113	115	120	122	118	116
DESV EST	13	6	5	5	9	13	9	4
DEXMED GRUPO B	126	107	104	103	104	108	111	118
DESV EST	12	8	7	7	6	8	10	8
MIDAZOL GRUPO C	132	114	114	115	115	117	114	116
DESV EST	12	11	9	10	11	13	7	8

GRÁFICA 5 PRESION ARTERIAL SISTOLICA

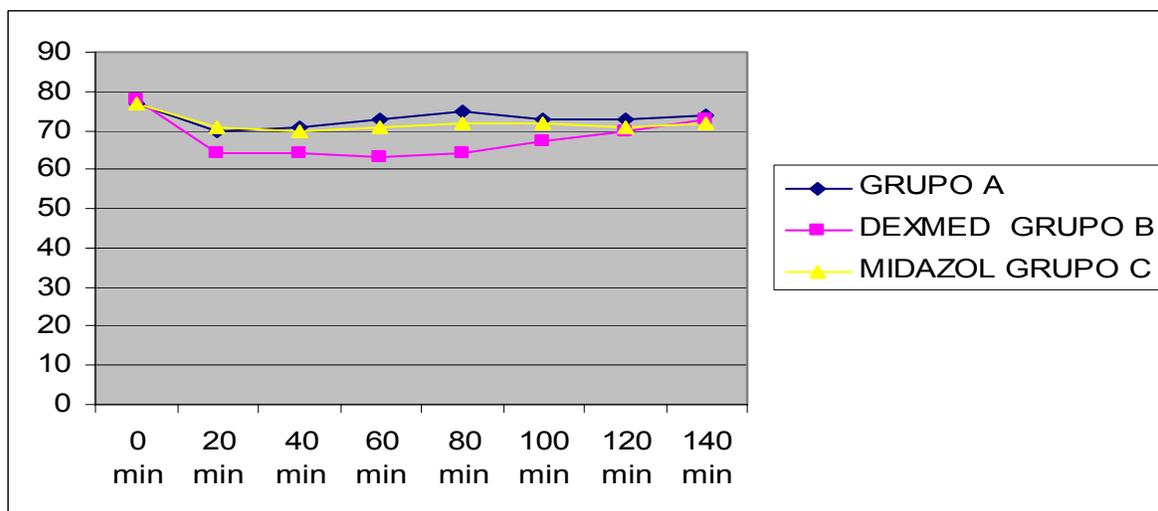


6.5. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

TABLA 6. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

TAD	0 min	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min
GRUPO A	77	70	71	73	75	73	73	74
DESV EST	10	8	7	8	9	8	8	6,6
DEXMED GRUPO B	78	64	64	63	64	67	70	73
DESV EST	8,6	6	5,5	5,3	5,2	7	6,5	7,5
MIDAZOL GRUPO C	77	71	70	71	72	72	71	72
DESV EST	8	8	8	7	7,6	8	6	5

GRÁFICA 6. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

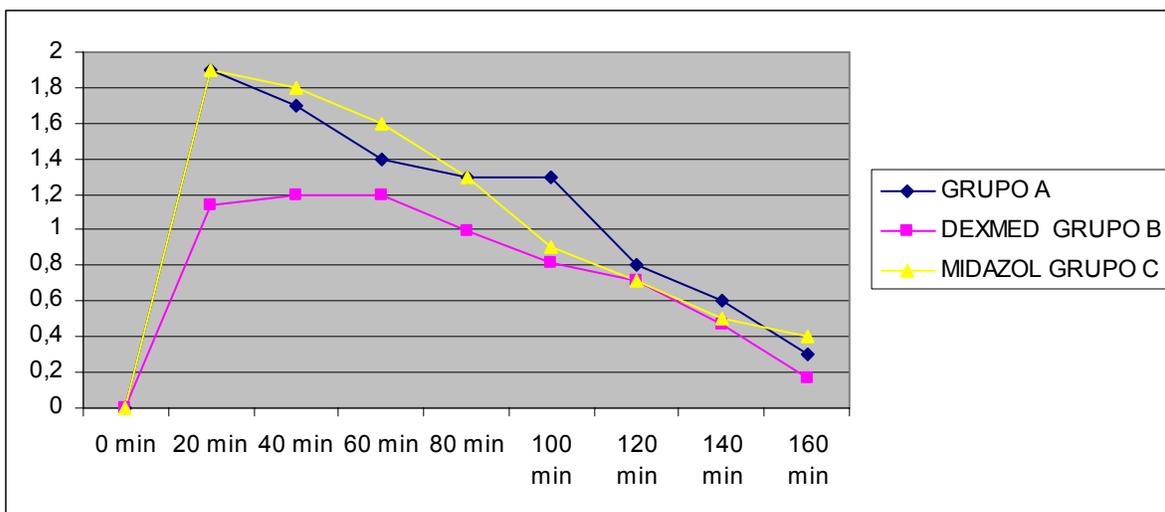


6.6. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

TABLA 7. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

	0 min	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min	160 min
GRUPO A	0	1,9	1,7	1,4	1,3	1,3	0,8	0,6	0,3
DESV EST	0	0,07	0,19	0,4	0,4	0,44	0,7	0,66	0,5
DEXMED GRUPO B	0	1,14	1,2	1,2	1	0,82	0,71	0,47	0,17
DESV EST	0	0,18	0,19	0,18	0,26	0,37	0,32	0,33	0,22
MIDAZOL GRUPO C	0	1,9	1,8	1,6	1,3	0,9	0,71	0,5	0,4
DESV EST	0	0,2	0,28	0,44	0,65	0,81	0,82	0,78	0,74

GRÁFICA 7. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA

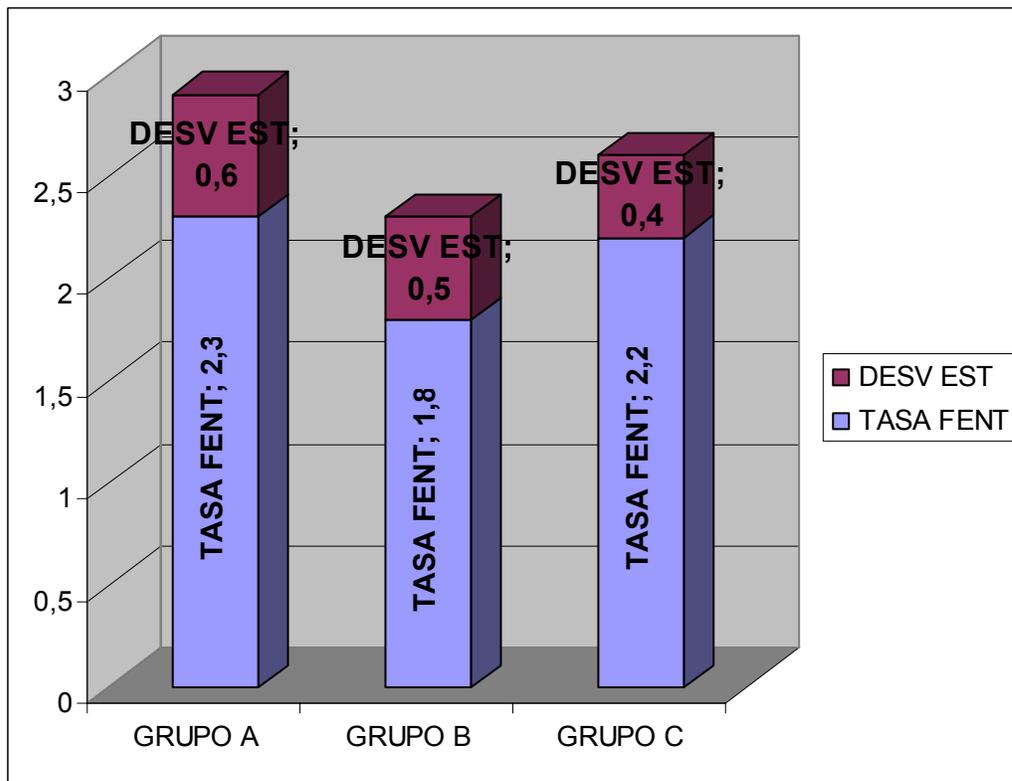


6.7. TASA DE FENTANYL

TABLA 8. TASA DE FENTANYL

	TASA FENT	DESV EST
GRUPO A	2,3	0,6
GRUPO B	1,8	0,5
GRUPO C	2,2	0,4

GRÁFICA 8. TASA DE FENTANYL

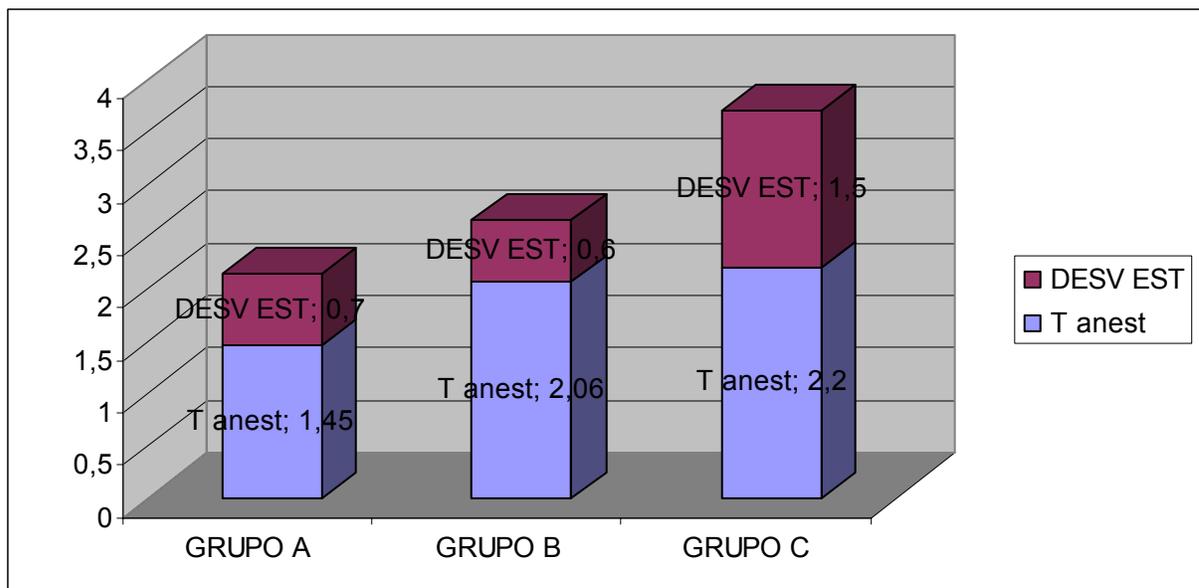


6.8. PROMEDIO DE TIEMPO ANESTÉSICO

TABLA 9 PROMEDIO DE TIEMPO ANESTÉSICO

	T anest	DESV EST
GRUPO A	1,45	0,7
GRUPO B	2,06	0,6
GRUPO C	2,2	1,5

GRÁFICA 9 PROMEDIO DE TIEMPO ANESTÉSICO



7. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y en las condiciones de realización del presente estudio, se pueden desprender las siguientes conclusiones:

1. La dexmedetomidina administrada a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión continua por goteo, previa dosis de impregnación reduce en mayor medida los requerimientos anestésicos del sevoflurano y por lo tanto del CAM, en comparación del grupo control.
2. El midazolam administrado en bolo intravenoso a dosis de 100 mcg/kg de forma única reduce en menor proporción los requerimientos anestésicos de sevoflurano, reflejado en la CAM en comparación del grupo de dexmedetomidina.
3. Los requerimientos de sevoflurano de los grupos A y C se comportaron de manera similar, no hubo gran diferencia sin embargo en la tasa de fentanyl se observó un incremento del consumo con respecto al grupo B.
4. La tasa de fentanyl en el grupo B (dexmedetomidina) disminuyó considerablemente en comparación a la del grupo A y del grupo C (midazolam) y entre estos no hubo gran diferencia.
5. La administración de dexmedetomidina en infusión intravenosa continua a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ incrementa la depresión del sistema cardiovascular dentro de parámetros normales, en comparación con los grupos A y grupos B (midazolam), sin embargo no se observó ninguna complicación
6. La administración de dexmedetomidina en infusión intravenosa continua a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ disminuyó los requerimientos del sevoflurano (MAC) y del narcótico.

En el presente estudio de investigación se observó un comportamiento estable de la combinación de un alfa 2 agonista (dexmedetomidina) y los fármacos administrados para la anestesia general. Donde observamos un buen comportamiento sobre los efectos hemodinámicos con una disminución con significancia estadística de los requerimientos del CAM del sevoflurano así como del narcótico por lo que se puede concluir que realmente el objetivo del estudio se cumplió al demostrar que los efectos analgésico y anestésico que posee la Dexmedetomidina al combinarla con los demás fármacos utilizados en la anestesia general disminuye la Concentración alveolar mínima del sevoflurano, incrementando la calidad de la anestesia general con efectos farmacológicos satisfactorios en comparación del grupo en donde no se aplicó ni dexmedetomidina ni midazolam y con el grupo en donde solo se aplicó midazolam. Observando que estos se comportaron menos estables hemodinámicamente requiriendo el apoyo de otros medicamentos para complementar el manejo anestésico, como incrementar las dosis del narcótico y también el incremento de la concentración alveolar mínima del sevoflurano. No se presentaron complicaciones en ninguno de los pacientes estudiados, de los cuales ninguno tuvo que ser eliminado de la investigación, no se presentaron contingencias importantes que requirieran tratamiento especializado así como ninguna complicación en la técnica y en el empleo de los fármacos.

La utilización de un agonista alfa 2 (dexmedetomidina) en combinación con los demás fármacos en la anestesia general en pacientes sanos no genero ninguna complicación y demostró una estabilidad hemodinámica, disminuyendo los requerimientos del narcótico (fentanyl) además de la disminución de la Concentración alveolar mínima del agente inhalatorio (sevoflurano), además de que se evitaría la toxicidad de estos agentes, y se obtendrían efectos analgésico y ansiolítico adecuados favoreciendo una recuperación postoperatoria satisfactoria.

8. ANEXOS

8.1. Hoja de consentimiento informado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Carta de consentimiento informado

(Autorización de procedimientos Médico-quirúrgicos)

NOMBRE DEL PACIENTE _____
EDAD _____ **SEXO** _____ **REGISTRO** _____

¿La edad y el estado de conciencia del paciente le permite firmar este documento? SI _____ NO _____

DIAGNÓSTICO (S) PRINCIPAL (S)

PROCEDIMIENTO (S) ANESTÉSICO (S)

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN PROPORCIONA LA INFORMACIÓN Y REALIZARÁ EL (LOS) PROCEDIMIENTOS (S)

Yo _____ de _____ años de edad en pleno uso de mis facultades, reconozco que se me explicó y entendí SATISFACTORIAMENTE el (los) procedimiento (s) que se me propone (n), quedando ENTERADO (A) de los BENEFICIOS para mi salud, entendiendo a la vez los RIESGOS propios del (los) procedimiento (s) así como de los medicamentos que se utilicen, las secuelas y las complicaciones que se pueden presentar con relación a la técnica anestésica, así como de los medicamentos utilizados, considerando que el balance entre riesgo y beneficio es positivo para mi salud. En pleno conocimiento de lo anterior, y al estar de acuerdo, DOY MI CONSENTIMIENTO EN FORMA VOLUNTARIA Y POR DECISIÓN PROPIA PARA QUE SE REALICE EL (LOS) PROCEDIMIENTO (S) EXPLICADO (S) Y LOS QUE RESULTEN COMPLEMENTARIOS A PARTIR DEL MISMO, ASI COMO EL (LOS) PROCEDIMIENTO (S) DE URGENCIA QUE PUDIERAN REQUERIRSE; DE LA MISMA MANERA PUEDO DESISTIRME A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SIN QUE ESTO AFECTE LA CALIDAD DE ATENCIÓN QUE PARA MI INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA-ANESTÉSICA SE REQUIERA.

Por lo anterior, firmo al margen y al calce para la constancia y efectos legales a que haya lugar

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

TUTOR FAMILIAR, PARENTESCO

TESTIGOS (NOMBRE COMPLETO Y FIRMA)

LUGAR, FECHA Y HORA

8.2. Hoja de recolección de Datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

(HOJA 1)

NOMBRE:

CEDULA:

EDAD:

GRUPO DE ESTUDIO: **A** **B** **C**

S.V./TIEMPO	0 MIN. BASAL	20 MIN.	40 MIN.	60 MIN.	80 MIN.	100 MIN.	120 MIN.	140 MIN.	160 MIN.
T.A. (mmHg)									
F.C. (l/min)									
F.R. (v/min)									
SpO2 (%)									
CAM (VOL%)									
CO2 (mmHg)									
TEMP. (°C)									

COMPLICACIONES:

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) **Precedex: Prospecto del producto.** Abbott Laboratorios Inc
- (2) Westcott C. **The sedation of patients in intensive care units: a nursing review.** Intensive and Crit Care Nursing. 1995;11:26-31.
- (3) Datos en archive. **Precedex Summary Basis of Approval,** Abbott Laboratories
- (4) Martínez T, Zacambada C, Álvarez G., González V., **Dexmedetomidina vs Midazolam como premedicación para cirugía endoscópica de senos paranasales. Valoración de la estabilidad hemodinámica.** An Med Asoc. Med Hosp ABC: 2004: 49 (4): 184-190
- (6) Aantaa R. **Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine an α_2 -adrenergic agonist, whit analysis pos saccadic eye movements,** Pharmacol Toxicol. 1991; 68: 394-8
- (7) Aantaa R, Kallio A. Virtanen R. **Dexmedetomidina, a novel alpha 2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics.** Drugs of the Future. 1993; 18(1):49-56
- (8) Duke P, Maze M, Morrison P, **Dexmedetomidine: a general overview.** International Congress and Symposium series Redefining sedation.1998; 221:11-22
- (9) Maze M. **Sedation in the intensive care unit.** Internacional Congress and Symposium Series Redefining Sedation, 1998; 221: 3-10
- (10) Maze M. **Clinical uses of α_2 agonists.** In Barash PG. ed. The American Society of Anesthesiologists. Philadelphia. Lippincott JB, 1992: 133-142 (Vol. 20)

(11) Norbert Roewer, Holger Thiel. **Atlas de Anestesiología**. Ed. Masson; Barcelona, España 2003

(12) William E. Hurford, Michael T Bailin, J. Kenneth L. Haspel; **Massachusetts General Hospital. Procedimientos en Anestesia**. Editorial Marban; 5ta edición; Madrid, España 2000

(13) G. E. Morgan, Jr., MD, M. J. Murray MD; **Anestesiología clínica**, 3era ed; Ed. El manual moderno; México 2003

(14) Johnson, TN, et al; Contribution of **midazolam** and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis, Br J Anaesth 2002;89(3)428-437.

(15) Bjorkman, S et al; Prediction of the disposition of **midazolam** in surgical patients by a physiologically based pharmacokinetic model, J Pharm Sci 2001;90(9)1226-1241.

(16) Abbott Laboratories Ltd., **Sevofluorano**, Chicago, Illinois, Data on file.

(17) Edmond I Eger II, M: D. James B. EisenKraft, M:D: **Farmacología de los Anestésicos Inhalados**; ISBN, Mayo 2003

(18) Burne U. R. Brown, MD, PhD, **Sevoflurano un nuevo anestésico inhalatorio**, Rev. Col. Anest. 21: 221, 1993

(19) Schaller Ms, Partridge, Soidman W: **MAC of sevoflurane in humans**, Canad. J. Anesth 35: 153-156, 1988

(20) Holaday Da, Smith; **Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers**. Anesthesiology 54: 100 - 106, 1.981

(21) D, Ikedak; **Respiratory effects of sevoflurane**. Anesth Analg Vol. 66: 241-244, 1989

(22) Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. **Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine**. Anesthesiology 1997; 86(5):1055-1060.

(23) Cullen DJ. **Anesthetic depth and MAC**. En: Anesthesia. Ed. R.D. Miller, 2ª edición. Churchill Livingstone, New York 1986:553-580.

(24) Dale O, Brown BR Jr. **Clinical pharmacokinetics of the inhalational anesthetics**. Clin Pharmacokin 1987;12:145-167.