



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
"Dr. Ernesto Ramos Bours"

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

TESIS

"DEXMEDETOMIDINA EN ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA Vs ANESTESIA GENERAL BALANCEADA"

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DR. HUGO OCTAVIO LÓPEZ CRUZ

ASESOR

DR. RAFAEL PERAZA OLIVAS

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE	PAGINA
CAPITULO I	
1.1 MARCO TEORICO.....	7
1.2 SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y TRANSMISION NEURHUMORAL ANTECEDENTES.....	18
1.3 RECPTORES α_2 ADRENERGICOS	21
1.4 DEXMEDETOMIDINA.....	23
1.5 ASPECTOS FARMACOLIGICOS.....	24
1.6 FARMACOCINETICA.....	25
1.7 MECANISMO DE ACCION.....	27
ACCIONES FARMACOLOGICAS	
1.8 ACCIONES ANTINOCICEPTIVAS.....	28
1.9 ACCIONES HIPNOTICO-SEDANTES.....	28
1.10 ACCIONES ANESTESICAS.....	31
1.11 ACCIONES EN SISTEMA RESPIRATORIO.....	33
1.12 ACCIONES GASTROINTESTINALES.....	34
1.13 ACCIONES EN SISTEMA ENDOCRINO.....	34
1.14 ACCIONES OCULARES.....	35
1.15 ACCIONES EN SISTEMA RENAL.....	35
1.16 ACCIONES SOBRE REQUERIMIENTOS ANESTESICOS.....	35
1.17 DOSIS.....	36
CAPITULO II MATERIAL Y METODOS	
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36

2.2 HIPOTESIS.....	36
2.3 OBJETIVOS.....	37
2.4 JUSTIFICACION.....	38
2.5 DISEÑO.....	38
2.6 GRUPO DE ESTUDIO.....	38
2.7 CRITERIOS DE INCLUSION.....	39
2.8 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	39
2.9 CRITERIOS DE ELIMINACION.....	39
2.10 ANALISIS DE DATOS.....	39
2.11 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	39
2.12 RESULTADOS.....	41
2.13 DISCUSION.....	50
2.14 CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	53

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que se atienden en la práctica diaria como anesthesiólogos y quirófano requiere una serie de actuaciones, entre las que se encuentran la administración de fármacos coadyuvantes de los anestésicos para lograr una correcta premedicación y bienestar en la sala quirúrgica, que proporcionen hacer posible estabilidad hemodinámica y analgésica.

La dexmedetomidina es un agonista altamente selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos que tiene propiedades de sedación y analgesia, y que posiblemente actué como anestésico único por sí sólo. Lo cual se asocia con la disminución del uso de opioides y requerimientos anestésicos. Una gran ventaja de la dexmedetomidina es que a dosis clínicas no causa depresión respiratoria. La acción sobre los receptores agonistas α_2 en los ganglios simpáticos modula la liberación de catecolamina, resultando en un efecto simpaticolítico y reportes de bradicardia e hipotensión. Conforme el incremento de la dosis de la dexmedetomidina, hay una acción directa sobre las válvulas de los vasos sanguíneos causando una vasoconstricción y un posible incremento en la presión arterial.

El objetivo de este protocolo es mostrar que el uso de la dexmedetomidina asociado a una técnica de anestesia general endovenosa comparada con la técnica de anestesia general balanceada, disminuye los requerimientos de opioides, halogenados y analgésicos en el postoperatorio inmediato, así como también su comportamiento en relación a los parámetros hemodinámicas.

Para lo cual se tomó una muestra de 40 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos de 20 cada uno, con edades entre los 18 y 50 años de edad, ASA I y II, para cirugía electiva o de urgencia que requirieran anestesia general balanceada.

CAPITULO I

1.1 MARCO TEÓRICO

HISTORIA GENERAL DE LA ANESTESIOLOGÍA

Todas las personas que habitamos este planeta hemos sentido dolor en un momento determinado de diferente etiología e intensidad; pero son pocos los individuos que conocen con profundidad las repercusiones del dolor, éste mal tan común que no distingue razas, clases sociales ni religión¹. El sentirlo afecta el entorno físico, socioeconómico, cultural y psicológico de la persona que lo sufre; la intensidad del dolor puede ser: ligera, moderada o severa. La tolerancia individual al dolor difiere significativamente de una persona a otra y guarda relación con el estado anímico y el entorno.

El dolor y la enfermedad han sido un binomio lacerante que ha acompañado al hombre a lo largo de toda su historia. El hombre conoció el dolor cuando apareció en la superficie terrestre durante el periodo llamado Pleistoceno, entonces era nómada y un ser desnudo e inerme². Convivió con el dolor y luchó contra las adversidades del medio ambiente, evitó las zonas inhóspitas, compartió la caverna con bestias, huyó del bosque en llamas y otras ocasiones quedó inmovilizado por un diluvio. Es indescriptible el miedo, la angustia, la amargura y el dolor a los que estuvo expuesto el hombre durante miles de años. Desde las épocas más remotas nos han llegado pruebas de los padecimientos de nuestros antepasados, encontrándose el paleopatólogo con fósiles que tenían las patologías dolorosas más diversas. La historia de la lucha del hombre contra el dolor es impresionante y la obtención de la victoria contra el, en la actualidad es la culminación de experiencias desalentadoras y triunfos aislados². El hombre ha escrito esta historia como vía para que este conocimiento no se pierda y pase de unas generaciones a otras.

Los cirujanos griegos y romanos usaban varios instrumentos quirúrgicos que aún hoy podríamos reconocer.

En las excavaciones de Pompeya, Herculano y Reims se pueden encontrar brocas, sierras, jeringas, cánulas, sondas y escapolos. Hipócrates (460 – 377 a.C.) escribió un tratado de cirugía, pero mostraba poca simpatía por el paciente³.

Su consejo para este era “ acomodarse al cirujano y mantener la compostura y la posición de la parte operada... y evitar retirarse y encogerse o girarse “. Bien es cierto que aún seguían creyendo que para empuñar un bisturí se necesitaba tener el corazón curtido y el ánimo despiadado³. Pero esto era un lastre para la cirugía moderna. Algunos cirujanos, como le ocurría a Cheseiden, no dormían la noche antes de una operación y procuraba abreviar tanto el rigor quirúrgico que llegó a realizar una litotomía ¡en 45 segundos!. John Hunter, conmovido por la brutalidad de las intervenciones sin anestesia, afirmaba que «la operación quirúrgica es una confesión muda de la impotencia del cirujano», frase incierta, ya que el operado manifestaba profusamente su dolor⁴. ¿Cuántos ayudantes tenían que sujetar sobre la cama al paciente? ¿Cuántas puertas había que cerrar para que sus lamentos no aterrorizaran a los que aguardaban para ser intervenidos?. Capurón desahuciaba a las parturientas con la frase «el dolor las hace madres». A Velpeau, el gran cirujano francés, se le suicidó una joven ante el temor de ser operada. Pero no sólo los grandes médicos famosos rechazaban este estado de cosas, un humilde médico inglés, Henry Hill Hickman, sufría ante el desconsuelo de sus pacientes. «El cirujano debe ser insensible» le comentaban en Edimburgo mientras presenciaba las operaciones⁴.

En el mundo grecorromano se concebía la cirugía desde un punto de vista práctico. Hipócrates, el gran físico griego decía que, una vez reconocida la lesión, el cirujano debía "preparar adecuadamente el campo, colocarse en un lugar bien iluminado, tener las uñas cortas y ser hábil en el manejo de los dedos, sobre todo el índice y el pulgar¹. Celso afirmaba que el cirujano "debía tener mano firme, no vacilar nunca, siendo tan diestra la izquierda como la derecha, vista aguda y clara, aspecto tranquilo y compasivo, ya que desea curar a quienes trata y, a la vez, no permitir que sus gritos le hagan apresurarse más de lo que requieren las circunstancias,

ni cortar menos de lo necesario. No debe permitir que las muestras de dolor del paciente causen la menor mella en él ni en lo que hace"³.

Los remedios contra el dolor, de los que se tiene constancia, han sido variados, desde la utilización de diversos productos, que la naturaleza ofrecía, hasta la aplicación de ciertas técnicas rudimentarias de cirugía. Así, los asirios conocían un método eficaz, aunque no exento de peligro, comprimiendo la carótida a nivel del cuello con la consiguiente isquemia cerebral y la aparición de un estado comatoso lo cual era aprovechado para la cirugía. Los primeros intentos por evitar el dolor humano comenzaron 3000 a.c. Entre el 460- 377 a.c. Hipócrates y Galeno usaron la esponja soporífera, esponja impregnada con una preparación de ópio, beleño, mandrágora, entre otras⁵.

Se sabe que los griegos usaban infusiones de hierbas de varios fármacos para provocar el sueño, descrito por Homero en la Odisea. Este brebaje incluía el loto (quizás la fruta del azufaifo africano o el almez del sur de Europa).

En las civilizaciones ribereñas del Tigris y del Eúfrates comenzaron a usarse los narcóticos vegetales, como la adormidera, la mandrágora y el cannabis indica (el hachís), que se cultivaban en Persia o en la India. A los niños del antiguo del antiguo Egipto se les administraba adormidera por las noches para que dejaran descansar a sus padres¹.

Las bebidas alcohólicas han sido ampliamente utilizadas en la antigüedad para analgesiar en las intervenciones practicadas. Así, los habitantes de las riberas del Ganges usaban el vino, mezclándolo los chinos con hachis. Estos últimos avanzaron en el terreno de la acupuntura aliviando el dolor con agujas².

En Europa, en la Edad Media, los monjes conservaron los antiguos códigos griegos y romanos, por los que sentían verdadera veneración. Al lado de las abadías era frecuente el cultivo de plantas curativas³. El ópio extraído de la adormidera era un buen remedio analgésico, siendo frecuente la utilización de la "esponja somnífica", con generosas dosis de ópio y beleño aunque su uso fue restringido por la propia Iglesia, posteriormente, ya que se le relacionaba con prácticas ocultistas².

El vino suplió y relegó en el mundo cristiano como analgésico al ópio, al contrario que en el mundo islámico, en el que se recomendaba de forma insistente la utilización del 'opio, siendo exaltadas sus virtudes por Avicena⁵.

A estos minicatálogo de hierbas se les podría sumar otro arcaico calmante: los brebajes fermentados obtenidos de diversas frutas y plantas, de los que se destilaban bebidas alcohólicas. Curiosamente o tal vez no tanto, éstas acompañaron el devenir histórico de la medicina y los cirujanos de la Real Marina Británica recurrían a generosas dosis de ruhm para, por ejemplo, preparar a los heridos para afrontar una amputación.

Se sabe que los incas aprovechaban el efecto "adormecimiento" de lengua y labios que sobrevénia al mascado de coca, hecho del cual dejó constancia el cronista español Bernabé Cobo en su "Historia del Nuevo Mundo"⁴.

En México, en la Gran Tenochtitlán, los aztecas practicaron sacrificios humanos, la liturgia de estos sacrificios a través del dolor servía para comprar la paz en un mundo dominado por divinidades crueles. Durante la Guerra Florida se tomaban prisioneros, al guerrero más fuerte y valiente de ellos, a quien le era inherente una escala alta de valores y principios, lo trataban como a un ser superior, le proporcionaban un atuendo magnífico, su alimentación estaba integrada por manjares y se le atendía con caballerosidad. Posteriormente, el prisionero ingería una infusión a base de plantas soporíferas y anestésicas y se le conducía con gran pompa a la cúspide del Templo Mayor. Se le ataba de pies y manos y cuatro individuos lo sujetaban, se le recostaba en la Piedra de los Sacrificios para que arqueara el torso y expandiera el tórax y con un solo movimiento se efectuaba una laparotomía con una hoja de obsidiana afilada, de inmediato el sacerdote le extirpaba el corazón, el hígado y a veces los pulmones. El temor al dolor y a la muerte eran considerados una ofrenda a la divinidad³.

Los Grandes Señores Mayas se perforaban el pene con la púa de un maguey, era un sacrificio para ofrendar y derramar sangre para los dioses. En el Periodo Clásico, los mayas a los prisioneros de guerra les extraían las uñas de los dedos de las manos, con el fin de impedir su participación en otro conflicto bélico y después los

liberaban⁴. A quienes sufrían éste castigo los integrantes de su grupo los consideraban héroes por el dolor infligido, el guerrero era premiado con un nivel de vida mejor y los dedos sin uñas los mostraba con orgullo.

Los incas, oriundos del Perú, con el objeto de abolir el dolor utilizaron la cocaína; durante las trepanaciones aplicaban en los labios de la incisión hojas de coca maceradas.

En la cultura mesoamericana con frecuencia los médicos solían ser sacerdotes y los sacerdotes, médicos, así como los shamanes de los asiáticos e indios americanos - shamán significa el que conoce- desempeñaron un doble papel: curar a los enfermos y la comunicación con el mundo de los espíritus¹.

El cirujano romano más famoso fue Pedanius Dioscorides (40 – 90 d. C.), un médico griego que sirvió en los ejércitos de Nerón. Su materia médica, escrita en año 77 d. C., fue un trabajo de gran autoridad sobre farmacología durante más de 15 siglos. En este libro describió los efectos de la madragora y el vino, que producían “ anestesia “ en el paciente que era cortado o cauterizado. También describía la anestesia local producida por la “piedra Memphis “ que cortada en fragmentos pequeños y frotada sobre los lugares a seccionar o cauterizar produce anestesia sin peligro. Por desgracia, ni Dioscorides ni sus estudiantes identificaron esta piedra para que pudiera ser usada por las generaciones futuras¹.

Después del nacimiento de Cristo, Escribonius Largus, médico de cámara y erudito romano, describió y clasificó al ópio como un medicamento que fue utilizado en las formas farmacéuticas siguientes: píldoras, supositorios, cataplasmas y lavativas. También recomendaba colocar en el sitio en donde se localizaba el dolor una anguila para que sus descargas eléctricas lo suprimieran. Otra de las pretéritas y siempre escasas- opciones posibles para reducir el dolor era el frío². Hay diversas menciones a su uso en textos médicos del árabe Avicena, (circa del año 1000). Galeno (131-201 d.C.) describió el ópio como un somnífero y calmante potente que produce enfriamiento del cuerpo, el cual puede causar la muerte. Insistía que las preparaciones medicamentosas debían mezclarse con ingredientes que estuvieran templados³.

Es en el siglo XVII en el que hubo una estrecha relación entre el dolor y la religión. El físico Janseniano Blas Pascal pronunciaba una oración "para pedir a Dios por el buen uso de la enfermedad". Para Pascal el dolor no era algo que se sufre o se soporta, sino algo que se interpreta, lo consideraba un castigo divino y era una prueba de fe y un medio de redención. A finales de este siglo aparecieron los primeros relatos médicos sobre la asociación entre histeria y dolor¹.

El siglo XVIII es una centuria en la que hubo pocos escritos sobre el dolor y con frecuencia se utilizaron los aforismos latinos. Los médicos ignoraban lo que significa el dolor para el paciente y creían que los nervios eran tubos vacíos por los que circulaban pequeños organismos venenosos, llamados "espíritus animales". Francisco María Arouet, famoso enciclopedista llamado Voltaire (1694-1778) escribió: "la felicidad es sólo un sueño, y el dolor, realidad". El escritor Edmund Burke afirmó: "El hombre que padece un dolor severo, tiene los dientes apretados, las cejas contraídas, la frente arrugada, los ojos hundidos y girando, los pelos de punta, la voz forzada, emite gruñidos y breves gritos agudos, todo el cuerpo estremecido, temblando⁴."

Durante la edad media se intentó emplear los vapores de alcohol como analgésicos durante la cirugía. Paracelso, un genio del Renacimiento (siglo XVI) y Raimundo Lullio mezclaban ácido sulfúrico con alcohol caliente (éter sulfúrico), descubriendo que producía un profundo sueño. Paracelso, a pesar de su brillante deducción no fue capaz de extraer y analizar las últimas consecuencias de éste hallazgo, perdiéndose sus conclusiones en los archivos de Nüremberg, evitando la aparición de la anestesia moderna en 300 años. Es destacable el uso que se hacía del ópio desarrollando el comercio oriental, aumentando el poder de las ciudades como Venecia y Génova. Ya en el siglo XVII, en Inglaterra, se intenta inyectar el ópio intravenoso mediante el cañón de una pluma siendo considerable el avance en el desarrollo de técnicas de inyección intravenosa¹.

A lo largo de la Edad Media, se perdieron muchos de los escritos griegos y romanos que fueron destruidos por considerarlos heréticos, cayendo la medicina en una etapa de oscurantismo y superstición. Los enfermos peregrinaban a los sepulcros de San Cosme o San Damián antes que ir confiar en los médicos, cuya ignorancia era por otras partes notoria. Aunque algunas de las ideas de los clásicos aún perduraban, la supresión de la experimentación y de la investigación científica hizo que no se produjera en siglos ningún avance significativo⁴.

Hildegarda de Bingen (1098-1179) abadesa benedictina constituye una notable excepción a la ausencia de médicos destacados en esta época. Hildegarda (también conocida como Santa Hildegarda aunque no llegó nunca a ser santificada) consiguió una gran fama no solo como curandera sino también como poetisa, compositora y teóloga. Autora de la Ciencia Natural -"Physica"- y de el Arte de Curar -"Causae et curae"- fue consejera de obispos y nobles, introdujo notables medidas de higiene en su convento y sus composiciones son todavía hoy interpretadas existiendo de ellas una amplia discografía¹.

Ugo Teodorico del Borgognoni, médico de Boloña, en 1258 indujo la anestesia general con esponjas, se empapaban en soluciones narcotizantes, ópio, mandrágora, cicuta y lechuga y antes de la intervención se colocaban sobre el rostro del paciente. En la segunda mitad de este siglo, Arnau de Vilanova, médico catalán, ministraba al paciente ópio, raíz de mandrágora y beleño: "Se desmenuzan estos ingredientes y se mezclan con agua. En caso de amputación se empapa un paño con este líquido y se le coloca al paciente sobre la frente y la nariz para que duerma". Para inducir la anestesia, ocasionalmente se emplearon medios físicos, como cubrir un miembro con hielo o producir isquemia con un torniquete; la pérdida transitoria del conocimiento por un traumatismo en la cabeza o el estrangulamiento aliviaban el dolor¹.

Los árabes inventaron el alambique, inicialmente lo utilizaron para destilar perfumes y posteriormente alcohol, los espíritus fuertes del vino se prepararon en Europa desde el siglo XII pues el alcohol empezó a ingerirse durante la epidemia de la Peste Negra en el Siglo XIV⁴.

De 1347 a 1351 en Europa hubo una epidemia de peste, la que se conoce con el nombre de la "Muerte Negra" que devastó a Europa Central. El agente etiológico fue la asociación de diferentes cepas bacterianas patógenas.

Unos de los médicos mas notables del renacimiento, Theophrastus Bombastus Von Hohenheim, conocido mejor como Paracelso(1493 – 1541), estaba familiarizado con la acción soporífera del éter sulfúrico, un compuesto que había sido sintetizado a partir de ácido sulfúrico y alcohol por el químico Valerius Cordus (1515 – 1515). Cordus llamo vitriolo a éste líquido volátil e inflamable y en 1740 Frobenius lo denominó éter (derivado de la palabra griega “quemar “ o “ arder “). Paracelso describió el efecto del éter en pollos y afirmó que “calma todo sufrimiento sin peligro y alivia todo el dolor “. Aunque fue nombrado cirujano del ejercito Danes cuando sitiaron Estocolmo en 1518, tenía poco interés por la cirugía y estas ideas no se extendieron al campo clínico. El anatomista Thomas Bartholin en su "De Nivis Usu Medico" de 1661 dedica un capítulo entero al uso de la técnica de frotar hielo y nieve en la zona del campo quirúrgico. En 1807, Dominique-Jean Larrey, cirujano mayor del ejército napoleónico, escribió que los 19 grados bajo cero que soportaron durante la campaña rusa le permitió hacer amputaciones en el campo de batalla "con mucho menor dolor para el herido".

Cualquiera que tenga dudas sobre el espectacular rotura con el pasado que se produjo en los años 1840 solo tiene que analizar las historias redactadas por los pacientes que sobrevivieron a las intervenciones quirúrgicas mayores antes de esa época. Unos de esos relatos es de Fanny Burney (1752 – 1840), una novelista y celebridad en la primera parte del siglo XIX. Aquí esta un breve relato de la mastectomia por un cáncer de mama que le realizó el cirujano Dominique J. Larrea (1766 – 1842), el afamado médico cirujano militar del ejercito de Napoleón. La fecha es 30 de septiembre 1811:

“ Me subí a la cama y me colocaron un pañuelo de batista sobre la cara. Entonces mi cama se vio rodeada por 7 hombres y mi enfermera. A través de la batista vi el brillo del cuchillo de acero pulido. Se hizo el silencio.... ¡que terrible suspense!... cuando el acero espantoso se sumergió en la mama, no necesite que me dijeran que no

refrenara mis gritos. Comencé a soltar un alarido que reapareció intermitentemente mientras duro la incisión, y casi me maravillo de que aun no resuene en mis oídos, tan atroz fue la agonía.

A principios del siglo XIX existía un ambiente propicio para el desarrollo de la anestesia. Por un lado la química, biología y la fisiología ofrecían cada día nuevos hallazgos. Por otro, los médicos y los cirujanos de las nuevas generaciones eran más sensibles ante los sufrimientos de los enfermos. Bien es cierto que aun seguían creyendo que para empuñar un bisturí se necesitaba tener el corazón bien curtido y el ánimo despiadado. Pero esto era un lastre para la medicina moderna. Algunos cirujanos, como le ocurría a Cheseiden, no dormían la noche antes de una operación y procuraba abreviar tanto el rigor quirúrgico que llegó a realizar una litotomía en 45 segundos. John Hunter, conmovido ante la brutalidad de las intervenciones sin anestesia, afirmaba que “la operación quirúrgica es una confesión muda de la impotencia del cirujano”, frase incierta porque el operado manifestaba profusamente su dolor.

- ¿Cuántos ayudantes tenían que sujetar sobre la cama al paciente?

- ¿Cuántas puertas no tenían que cerrar para que sus lamentos no aterrorizaran a los que aguardaban para ser intervenidos?²

A mediados del siglo XIX existía en Nueva Inglaterra, Estados Unidos, una masa de vendedores ambulantes, hipnotizadores y químicos aficionados quienes declaraban poder liberar a la humanidad del dolor, uno de los productos en venta era el aceite de serpiente. Durante este siglo persistieron los casos de dolor asociados con la histeria, los médicos norteamericanos como el neurólogo Nicolás Frederick 1825-1872 trataban esta patología cauterizando el clítoris a las pacientes, les parecía que el apetito sexual era inmoderado³.

En 1831 Samuel Guthrie (USA), Eugene Souberrain (Francia) y Justus Van Liebig (Alemania) sintetizan el cloroformo. En 1842 Crawford W. Long utiliza el dietileter para producir anestesia quirúrgica, en Jefferson, Georgia, USA. administró

éter a James Venable para extirparle dos lesiones quísticas en la cabeza⁵.

Anteriormente ya había administrado este químico con éxito para hacer indoloras las cirugías, más no dio a conocer su experiencia hasta después de la presentación de Morton. Fue el doctor y dentista Horace Wells quien comenzó a utilizar el óxido nitroso como anestesia, después de habérselo visto utilizar al autotitulado Profesor y Químico Gardner Q. Colton en sus espectáculos, los cuales consistían en administrar este gas a voluntarios del público. Esto los ponía en un estado de euforia y excitación (a veces violentos), y perdían sus inhibiciones, lo cual deleitaba al público. En una ocasión, uno de los voluntarios bajo el efecto del gas se hirió y el doctor Wells observó que no sentía dolor. En base a esto decidió comprobar en sí mismo si el óxido nitroso eliminaba el dolor y el 11 de diciembre de 1844, tras aspirar el gas, su ayudante John Riggs le sacó una muela sin que Wells se quejara. Al despertar, Wells exclamó: "*Una nueva era en la extracción de dientes*"⁴.

El 30 de Septiembre de 1846, William Thomas Green Morton, dentista de Boston, administro anestesia a su paciente Eben H. Frost extrayendo exitosamente un diente y sin dolor. Frost había solicitado a Morton que lo hipnotizara (mesmerismo), pero Morton, quien estaba buscando un agente que aliviara el dolor uso éter sulfúrico. El profesor de Morton, Charles Thomas Jackson, fue quien había sugerido a aquel el uso del éter².

Por este entonces Morton estudiaba el segundo año de la carrera de medicina y por ello pidió permiso al profesor de Cirugía de Harvard, Dr. John Collins Ware, para hacer una demostración pública de los efectos del éter en una operación mayor. Después de obtener el permiso se fijó la demostración para el 16 de octubre de 1846. El paciente fue Gilbert About a quien se le extirpó sin dolor un tumor en el cuello. A partir de esta fecha se abrieron nuevos caminos en la historia de la anestesia y se ha dicho que la mayor contribución que ha hecho Estados Unidos a la Medicina, la cual marcó el inicio de la anestesia moderna³.

El año de 1846, dividió la historia de la humanidad en dos periodos.

En 1890 Sequah reunió en Londres una multitud con el ofrecimiento de extraer un diente sin dolor. Mientras tanto en Bostón estaba en boga el uso quirúrgico del éter. Los odontólogos gestaron la "Revolución Científica en la Anestesia Quirúrgica", introdujeron el éter dietílico y el óxido nitroso¹. El odontólogo Horacio Wells durante una función teatral observó que uno de los actores, bajo el efecto del óxido nitroso, se hirió y no manifestó dolor. Al día siguiente Wells intentó mostrar este hallazgo en el Massachusetts General Hospital, lamentablemente, durante la intervención el paciente gritó y la demostración fracasó. El 25 de julio de 1900 en la Ciudad de Oaxaca, el maestro Ramón Pardo Galíndez, en el Hospital de la Caridad, hoy Hospital Ángel Vasconcelos, practicó un bloqueo subaracnoideo, y comunicó la técnica y los resultados a la Sociedad Médica de esa entidad.

A partir de la segunda mitad del siglo XIX, la química, la física y la medicina progresaron simultáneamente, para entonces era posible preparar una droga químicamente pura y usarla con cierto grado de seguridad en beneficio del paciente. Se produjo el ácido salicílico, el que se lanzó al mercado como ácido acetilsalicílico, su nombre popular es el de "aspirina". En el mundo moderno es difícil imaginar a la terapéutica exenta de este fármaco⁵.

1.2 SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL ANTECEDENTES

Aunque los primeros médicos que practicaron la anestesia carecían esencialmente de conocimientos sobre la transmisión adrenérgica o colinérgica, hoy día sería difícil administrar los anestésicos sin conocer con todo detalle el sistema nervioso autónomo y sus neurotransmisores. Estos conceptos son necesarios porque se sabe que los bloqueos neuroaxiales y los anestésicos generales alteran profundamente la capacidad del cuerpo para responder a las pérdidas de líquidos y al estrés. Hay muchas técnicas quirúrgicas y neurovasculares modernas que requieren un control estricto de las presiones arteriales y venosas y este control se consigue gracias a intervenciones que alteran el tono autónomo¹.

La primera insinuación del control involuntario de la función glandular y vascular tuvo lugar en los siglos XVII y XVIII. Robert Whytt (1714 – 1766) fue el primero que descubrió la naturaleza refleja de muchas actividades involuntarias y Thomas Willis (1621 – 1675) había descrito la cadena simpática ya en 1657, refiriéndose a ella como nervios intercostales porque recibía las ramas segmentadas de la médula espinal a cada nivel. Pourfour du Petit (1664 – 1741) observó que había una miosis y retracción de la membrana nictitante cuando éste nervio se seccionaba unilateralmente en el cuello del gato. Winslow dio al nervio intercostal el nombre de gran simpático, resaltando la idea de que este nervio convergía en simpática varios órganos del cuerpo, un término que fue acuñado originalmente por el médico griego Soranus (98 – 138) en el siglo I d.C. (sym, “juntos” y Pathos, “sentimiento”). Claude Bernard (1813 – 1878) observó vasoconstricción y dilatación pupilar tras la estimulación del mismo nervio intercostal (que ahora se llamaba simpático) y después describió los nervios vasomotores que surgían entre las dilataciones de la columna vertebral cervical y lumbar¹.

En 1889 John N. Langley (1852 – 1925) comenzó su trabajo clásico sobre la transmisión simpática en los ganglios autónomos.

Bloqueó la transmisión sináptica en los ganglios pintándolos con nicotina y obteniendo después el trazo de los nervios autónomos presinápticos y postsinápticos.

Observó la similitud entre los efectos de la inyección de extractos de glándula suprarrenal y la estimulación de los nervios simpáticos. John J. Abel (1837 – 1938) describió el principio activo de los extractos de la médula suprarrenal y lo denominó epinefrina en 1897. Abel fue uno de los primeros farmacólogos de los Estados Unidos y con su descubrimiento de la hormona epinefrina reveló uno de los fármacos más utilizados que salva la vida de los pacientes dentro de la farmacopea del anestesiólogo. Aunque la epinefrina es un fármaco muy práctico usado por los técnicos paramédicos, los médicos de urgencias, los intensivistas y los anesthesiólogos. Abel se consideraba a si mismo como un “ científico puro “¹.

Thomas R. Elliott (1877 – 1961) propuso que los impulsos nerviosos simpáticos liberan una sustancia similar a la epinefrina y consideró que esta sustancia era un paso químico dentro del proceso de la neurotransmisión. George Barrer (1878 – 1939) Y Henry H. Dale (1875 – 1968) estudiaron a continuación la actividad farmacológica de una amplia serie de aminas de síntesis relacionadas con la epinefrina y las denominaron simpaticomiméticos. Walter B. Cannon (1871 – 1945) y Ulf Svante Von Euler (1905 – 1983) estudiaron los diferentes efectos producidos en los órganos diana por los extractos suprarrenales y la estimulación simpática. En una serie de artículos, estos autores demostraron que la norepinefrina era liberada por los nervios simpáticos, mientras que la glándula suprarrenal liberaba tanto epinefrina como norepinefrina¹.

En 1907, Walter E. Dixon (1871 – 1931) observó que el alcaloide muscarina tenía el mismo efecto que la estimulación del nervio vago en distintos órganos diana.

Además, propuso que el nervio liberaba un producto químico parecido a muscarina que actuaba como un mediador químico. En 1914, Henry H. Dale investigó las propiedades farmacológicas de acetilcolina y quedó impresionado por que sus efectos reproducían los mismos que la estimulación de las fibras mielinicas finas

cráneosacras que Ealter H. Gaskell (1847 – 1914) había denominado nervios involuntarios bulbosacros posteriormente Langley parasimpáticos.

La prueba final de la neurotransmision por acetilcolina a través de la medicación química fue aportada por un experimento elegante que realizó Otto Loewi (1873 – 1961), quien estimuló la inervación nerviosa del corazón de la rana dejando después que el líquido de perfusion entrara en contacto con un segundo corazón aislado que tenia preparado. La bradicardia resultante aporto datos de que desde los nervios del donante se liberaba alguna sustancia que disminuía la frecuencia cardiaca del segundo órgano. Loewi y Navrail presentaron datos de que ésta sustancia era acetilcolina, tal como ya había sugerido Dale. Loewi y Dale recibieron conjuntamente el premio Nobel en 1936 por su trabajo sobre la neurotransmision química¹.

Theodore Tuffier (1857 – 1929) demostró por primera vez la relevancia que el sistema nervioso simpático tenía para la práctica de la anestesia en 1900. En una serie de experimentos realizados en perros demostró la simpático lisis que se produce después de la anestesia raquídea. G. Smith y W. Poter realizaron en 1915 mas estudios sobre la simpatectomia que se produce tras el bloqueo neuroaxial¹.

La neutralización del bloqueo neuromiscular se basa en el conocimiento fundamental de los dos tipos de receptores colinérgicos, muscarínicos y nicotínico, descritos originalmente en 1914 por Dale. De cara al control de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en el perioperatorio fue fundamental comprender que había más de un tipo de receptor adrenérgico. En 1948, Ahlquist propuso las denominaciones de receptores α y β adrenérgicos y, desde entonces, se han identificado varios subtipos de estas dos clases principales, α_1, α_2 y β_1, β_2 y otros. Los receptores α_2 - adrenergicos se localizan principalmente en la membrana presináptica, mientras los α_1 -adrenergicos regulan la vasoconstricción del músculo liso¹.

Los receptores β 1- adrenérgicos se hallan sobre todo en el tejido cardiaco, y los β 2- adrenergicos regulan la relajación del músculo liso en algunos órganos.

En 1985 se introdujo esmolol como un antagonista β - adrenérgico de acción corta que controlaba eficazmente la frecuencia cardiaca durante la anestesia, mientras que el labetalol es un fármaco único introducido en 1976 que antagoniza los receptores α y β - adrenérgicos. La actividad agonista sobre los receptores α 2- adrenérgicos que se obtiene utilizando fármacos como la clonidina y la dexmedetomidina puede tener un papel importante en la práctica de la anestesia en un futuro. Los efectos agonistas α 2 – adrenergicos producen sedación y analgesia mediante un efecto central y, como no induce depresión respiratoria, éstos fármacos pueden tener alguna ventaja con respecto a los opiáceos como sedantes en sujetos despiertos¹.

1.3 RECEPTORES α 2 ADRENÉRGICOS

La estructura de los receptores α 2 adrenérgicos es similar a la mayoría de otros receptores neuronales, incluyendo otros receptores adrenérgicos como α 1, β 1, muscarinicos, dopamínicos, opioide, adenosina y serotónica. Cada receptor esta compuesto por una cadena polipeptídica que atraviesa la membrana celular. La porción intramembranosa hidrofóbica de cada receptor adrenérgico es similar a una estructura primaria, de modo que esta porción hidrofóbica es probablemente el sitio donde la norepinefrina es reconocida. En el citoplasma celular, entre tanto, las proteínas de los receptores adrenergicos presentan considerable diferencias en su estructura⁶.

Las características adrenérgicas de las respuestas son atribuidas a las características estructurales de los receptores, especialmente de la manera en que ellos promueven sus contactos con los nucleótidos de guanina (proteína G). Aquí los receptores α 2 están funcionalmente ligados. Los receptores α 2 se encuentran en diferentes regiones cerebrales como a nivel central y periférico¹.

También se encuentran de mismo modo, en otros tejidos como hígado, riñón, páncreas, entre otros, donde tienen funciones fisiológicas específicas.

Los receptores α_2 pueden ser post o presinápticos. Los presinápticos regulan la liberación de noradrenalina y ATP, con un mecanismo de retroalimentación negativa, inhibiendo de esta manera, la liberación de noradrenalina al ser activados.

Los receptores α_2 postsinápticos se localizan en el músculo liso de los vasos, y cuando son activados promueven la vasoconstricción¹.

La función de los receptores cuando son activados por un agonistas, es de inhibir la enzima adenil ciclasa, que causa consecuentemente la disminución de AMP cíclico (AMP c) intracelular. La disminución de AMPc es uno de los mecanismos responsables de la mediación de los efectos del receptor adrenérgico α_2 . una disminución del AMPc causa atenuación de la activación de las proteínas reguladoras, impidiendo su fosforilización, que, a su vez altera la respuesta biológica celular. Otro mecanismo es a través de la salida de potasio (K) del medio intracelular a través de un canal activado. La activación de los receptores presinápticos α_2 adrenergicos, podría incluso boquear la entrada de calcio al nervio terminal. Esto puede ser responsable de los efectos inhibitorios de los 2 agonistas sobre la exocitosis de neurotransmisores como la noradrenalina¹.

1.4 DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es el d – anantiómero de la medetomidina, un compuesto que se emplea en algunos países como un agente analgésico / sedante de uso veterinario³. La medetomidina tiene una débil afinidad por el receptor adrenérgico α_1 , presentando una relación de selectividad relativa con respecto a los receptores α_2/α_1 de 1620, la cual es cinco a ocho veces mayor que la que presentan compuestos como la clonidina, detomidina, relación 1600:1^{1,5}. Martín et al refiere que la afinidad de la dexmedetomidina por los receptores α_2 adrenérgicos con los α_1 es de 1300:1 y la clonidina es de solo 39:1. Desde los 70's los agonistas de los receptores α_2 se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquellos con síntomas causados por la suspensión de drogas y alcohol².

La dexmedetomidina brinda tranquilidad efectiva con propiedades analgésicas, lo cual permite abolir y/o reducir los requerimientos anestésicos, y analgésicos, sin provocar depresión respiratoria. Presenta además beneficios como: ansiólisis, simpaticólisis, así como escaso efecto amnésico, lo cual puede tener ventajas en la etapa de despertar⁷.

Estudio demostró que con el uso de dexmedetomidina se puede reducir concentraciones alveolares mínimas de halotano en cerca del 95%, indicando que esta droga por si sola podría inducir anestesia³. Dixon y Mood describen en su estudio que a concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina de .69 ng / ml reduce en un 47 % de MAC del isoflorane y a concentraciones de .37 ng / ml lo reduce en un 35%. Estas propiedades de la dexmedetomidina se han demostrado en estudios con animales, donde la dexmedetomidina se a utilizado como agente anestésico único, obteniéndose buenos resultados. También hay reportes donde se a administrado como anestésico solo a dosis de .7 a 5 mcgrs / Kg. / hr hasta lograr una anestesia con éxito⁶.

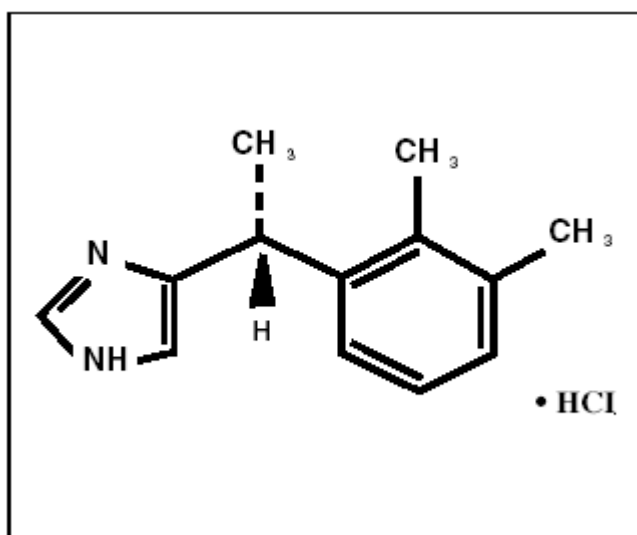
La Food and Drug Association (FDA) aprobó el uso de dexmedetomidina en humanos el 17 de diciembre de 1999.

La agencia aprobó su uso para pacientes que estaban en cuidados intensivos, intubados y con ventilación mecánica, también sugirió que el uso de ésta droga no se utilizara por más de 24 hrs². Por que se producía dependencia similar a los opioides, en estudios experimentales con primates y ratas. Los síntomas de supresión se observaron en aquellos que se uso por 7 días. Los signos fueron en relación a la conducta y del sistema nervioso autónomo con pérdida de peso, hiperirritabilidad y diarrea. Hay estudios que en pacientes con uso de dexmedetomidina por más de 15 días sin encontrar algún efecto secundario durante su administración y después de su retiro. Ven et al y Shehabi et al no han encontrado tampoco efectos de rebote con la supresión brusca del medicamento, al menos significativas⁷.

1.5 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-{1(2,3-dimetilfenil)etil}midazol monoclórohidrato.

Su fórmula molecular es $C_{13}H_{16}N_2HCl$, siendo su peso molecular de 236,7. Su estructura química es⁶:



El clorohidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco, con un punto de fusión de 157 grados centígrados. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol, y ácido clorhídrico 0.1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sodico 0.1 molar. No se ha observado que se produzca una degradación durante un periodo largo de tiempo (5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo a 5, 25 o 35 grados centígrados a tres años⁶.

1.6 FARMACOCINÉTICA

Se ha estudiado en animales de experimentación y en seres humanos. Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, habiéndose calculado en voluntarios sanos tras una dosis IV, un volumen de distribución de unos 300 litros, presentando el fármaco una amplia distribución tisular y ajustándose su cinética a un modelo tricompartmental⁸.

Se considera que el nivel plasmático terapéutico de éste medicamento se sitúa entre .5 a 1 ng / ml. Scheinin reporta en su estudio, para obtener una máxima concentración plasmática en pacientes a dosis única dura de 1.6 a 2.4 hrs. Los parámetros farmacocineticos de estos rangos son mejor descritos en modelos triconpartamental⁹.

El volumen de distribución de equilibrio es de aproximadamente de 118 litros. Scheinin et al obtuvo en su estudio en pacientes sanos a los cuales se les administró dexmedetomidina intramuscular y reporta que el volumen de distribución de 2.1 a 2.6 litros /kg. En pacientes anestesiados con isoflorane, sean obtenido un valor de volumen de distribución en estado de equilibrio de 1.47 litros / kgr.

Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas de 93.7 a 94 %, uniéndose principalmente a seroalbumina y α_1 – glicoproteína acida¹⁰. La dexmedetomidina sufre una amplia biotransformación a nivel hepático, mediante reacciones de hidroxilacion y N – metilacion y tras estos pasos su excreción es en orina un (95 %) en forma de conjugados metil y glururonidos y en heces un (5 %).

El metabolismo de dexmedetomidina se ve seriamente afectado por la insuficiencia hepática, por lo cual el uso debe ser con cautela en pacientes con insuficiencia hepática⁶.

La vida media de distribución es dependiente relacionada con el tiempo de infusión es cerca de 4 minutos a unos 10 minutos de infusión continua de 250 minutos después de una infusión continua por 8 hrs. Alex Y. Bekker reporta de 5 minutos y M. Mato et al de 9 minutos, a dosis única IV o IM¹⁰.

La vida media de eliminación Alex Y. Bekker, exhibe que tras una infusión continua es de aproximadamente 120 minutos. A dosis única intramuscular varia según M. Mato et al, de 1.6 a 1.7 hrs; y en pacientes anestesiados con isoflorane de 2.25 hrs². Dyck et al estudiaron la farmacocinética y obtuvieron que la vida media de eliminación a una dosis de 2mc / kg es de 385 minutos¹¹.

En el hombre dexmedetomidina es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del citocromo P450. Los dos enantiómeros de la medetomidina, dexmedetomidina y el L-enantiómero MPV-1441, se comportan como inhibidores *in vitro* del sistema microsomal P450, pero sólo tienen efectos clínicamente significativos, tales como el alargamiento del tiempo de eliminación de la aminopirina o el tiempo de sueño con hexobarbital a dosis a las que se produciría un efecto sedante excesivo⁷.

Recientemente, Venn et al han investigado la farmacocinética de dexmedetomidina administrada en infusión continua en pacientes que requerían de cuidados intensivos postoperatorios. Los principales valores obtenidos fueron: la vida media de distribución duró 8,6 minutos, la vida media terminal fue de 3,14 horas, el volumen de distribución en estado de equilibrio alcanzó 173 litros y el aclaramiento medio fue de 48,3l/h, concluyendo los autores que las variables farmacocinéticas de dexmedetomidina observadas en el postoperatorio de pacientes que requieren cuidados intensivos fueron similares a los previamente encontrados en voluntarios, con la excepción del volumen de distribución en estado de equilibrio¹².

A las 2 horas de la administración de una dosis de dexmedetomidina, se encuentra un 12,5% en la circulación fetal, mientras que el 48,1% se encuentra en la placenta⁶.

1.7 MECANISMO DE ACCIÓN

Dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico, y por tanto su mecanismo de acción general será mediante su unión al receptor α_2 adrenérgico⁶. El receptor α_2 adrenérgico media sus efectos mediante la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina). La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de 3'-5' adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Esta molécula es un importante regulador de muchas funciones celulares, actuando mediante el control del estado de fosforilación de proteínas reguladoras a través de la enzima protein kinasa¹⁴. Aunque la inhibición de la adenil ciclasa sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor α_2 , el descenso de la concentración de AMPc no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados, por lo que se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para explicarlos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, el aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal. Se han realizado numerosos trabajos para dilucidar los mecanismos que explicarían de forma particular las principales acciones farmacológicas de dexmedetomidina⁶ :

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA DEXMEDETOMIDINA

1.8 ACCIONES ANTINOCICEPTIVAS

Dexmedetomidina ejerce su acción antinociceptiva predominantemente sobre el receptor α_2A adrenérgico de la médula espinal.

La administración sistémica de α_2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva¹⁰. Sin embargo, pese al concepto de que la analgesia proporcionada por dexmedetomidina es un efecto espinal, se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el *locus ceruleus* produce antinocicepción, que podría ser revertida mediante la administración de antagonistas α_2 como atipamezole tanto a nivel del *locus ceruleus*, como intratecalmente¹².

1.9 ACCIONES HIPNÓTICO – SEDANTES

Se ha observado en ratones que tanto clonidina como dexmedetomidina, a dosis sedantes, disminuyen de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso, siendo este efecto inhibido por el antagonista yohimbina¹⁵. A nivel de receptores, dexmedetomidina ejercería su acción hipnótico-sedante a nivel del *locus ceruleus* mediante su unión a receptores α_2A de este grupo celular, que provocaría una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina, siendo este efecto inhibido por el antagonista selectivo α_2 , atipamezole. Al inhibir la liberación de noradrenalina en el *locus ceruleus*, disminuye la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño⁹.

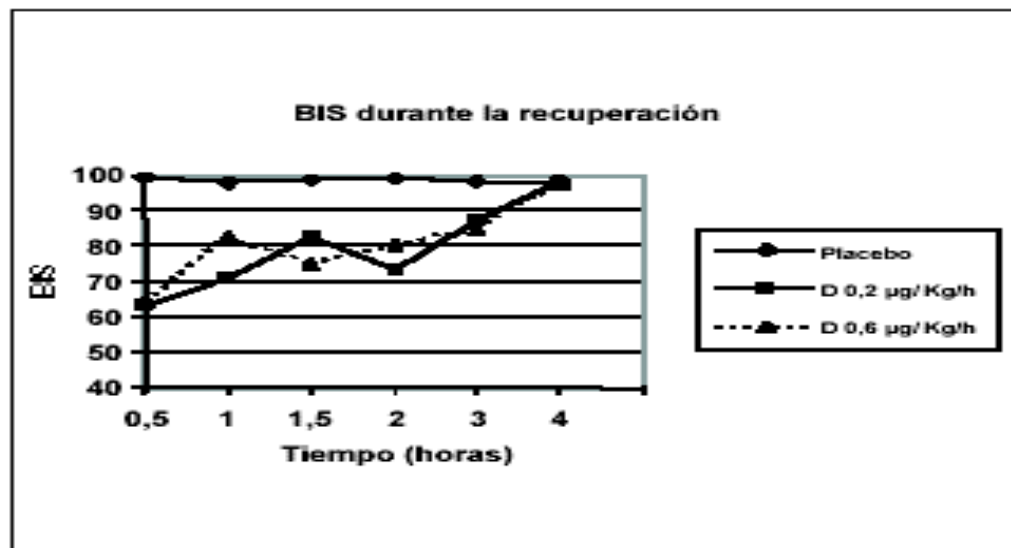
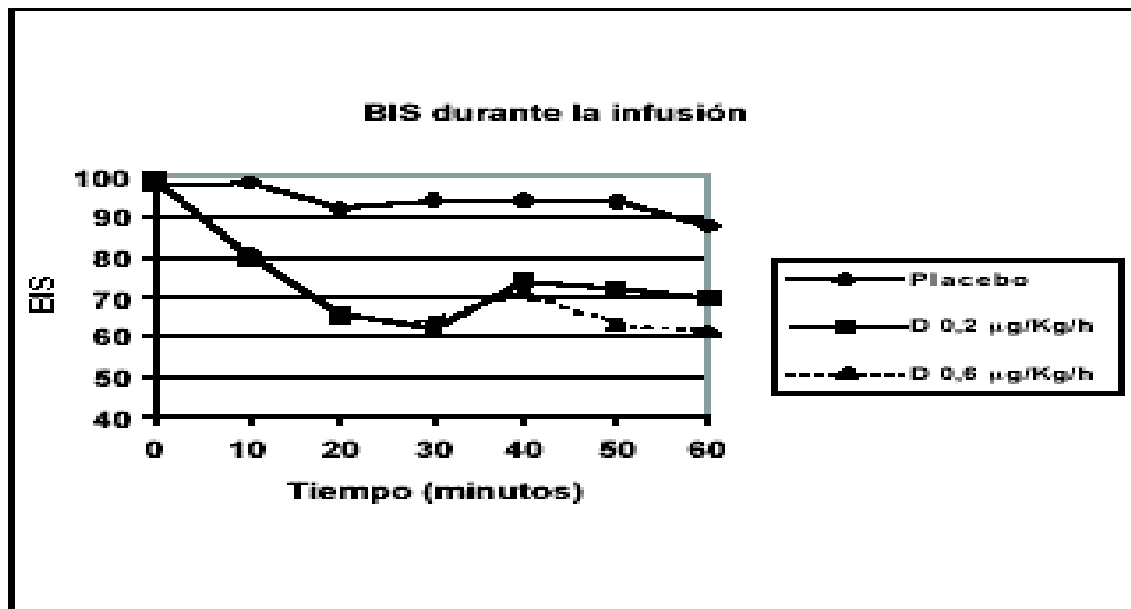
El fármaco prototipo del grupo de los α_2 agonistas, la clonidina, presenta unas reconocidas propiedades sedantes y ha sido estudiado en este punto en numerosos

trabajos. Administrada en dosis de 100-300 µg/Kg la clonidina produce sedación de manera dosis dependiente⁹.

Dexmedetomidina presenta unos efectos similares a clonidina cuando se emplea como premedicación, pero con la desventaja con respecto a la clonidina de que no está disponible por vía oral. Los estudios sobre sedación con dexmedetomidina se han realizado en voluntarios y en pacientes¹⁵.

En un estudio reciente realizado en 7 voluntarios en los que se administró dexmedetomidina en infusión continua de 50 minutos de duración tras una dosis de carga, se observó un claro efecto sedante medido mediante escala visual analógica, descenso de las puntuaciones de la Observer Assessment of Alertness/Sedation de un 31-37% y descenso del índice biespectral o BIS de un 31-36%⁸. Además, los voluntarios pudieron ser despertados con suma facilidad, volviendo los valores del BIS a sus cifras normales con rapidez. Comparado con midazolam para lograr sedación y ansiólisis en cirugía superficial, 2,5 µg/Kg im de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0,7 µg/Kg de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos trastorno psicomotor previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam¹⁶.

Además en este estudio dexmedetomidina atenuó el delirio postanestésico inducido por ketamina.



P. Grille et al, menciona en su estudio en el cual tiene como objetivo, estudiar la dexmedetomidina sobre la hemodinámica intracraneal y sobre los parámetros hemometabólicos cerebrales en pacientes con trauma craneoencefálico grave. Dentro de sus resultados refiere que es segura, no asociándose a alteraciones significativas de la hemodinámica intracraneal ni del metabolismo sanguíneo cerebral en la etapa aguda del trauma craneoencefálico grave¹².

1.10 ACCIONES ANESTÉSICAS

Una de las propiedades farmacológicas de los α_2 agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto estaría en relación y podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los α_2 agonistas, aunque también se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los α_2 agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles, provocada por los α_2 agonistas¹⁸.

El óxido nítrico también jugaría un papel mediador en las acciones anestésicas de estos fármacos, así dexmedetomidina produce un descenso en la concentración de GMPc en el cerebelo del ratón a dosis que disminuyen los requerimientos de anestésicos volátiles, efecto que es suprimido si se inhibe la síntesis del óxido nítrico¹⁴. No se ha encontrado que los receptores imidazolínicos estén implicados en las acciones anestésicas de dexmedetomidina¹⁰.

La acción de los agonistas α_2 adrenérgicos en el sistema cardiovascular se divide en periférico y central. La activación de los receptores presinápticos α_2 adrenergicos en terminaciones periféricas del nervio inhibe el exocitosis de la norepinefrina, que explica parcialmente el efecto de la hipotensión arterial y bradicardia causados por activación de tales receptores¹⁹. La incidencia de hipotensión arterial, con disminuciones sobre el 20% de valores basales, puede alcanzar el 30%. Cuando la vía intramuscular se utiliza para la premedicación, las dosis alrededor de 1 $\mu\text{g.kg}$ pueden causar hipotensión arterial importante, con sistólicas pueden alcanzar de 65 mm Hg y bradicardia marcada, hasta 30 latidos por minuto. El Bradicardia se puede evitar tratándola profilácticamente con atropina, sin embargo, la activación de los receptores α_2 postsinápticos produce vasoconstricción por actuar en la musculatura lisa arterial y venas⁷.

La activación de los receptores α_2 del centro vasomotores en el CNS disminuye el flujo simpático, con la disminución progresiva de las catecolaminas, así potencializando la actividad nerviosa parasimpática, causando una disminución de la presión arterial. Algunos autores atribuyen la hipotensión a su acción vascular periférica, incluyendo la estimulación de receptores α_2 presinápticos, mientras que también se explicaría por una supresión de la descarga de los nervios simpáticos. Algunos sitios del CNS son muy importantes en la activación de receptores agonistas α_2 , tales como el tracto solitario y, *locus ceruleus*, núcleo dorsal del motor de nervio vago y núcleo reticular lateral⁸. El estímulo de los receptores α_2 en el endotelio vascular conduce a la vasoconstricción y ésta es la explicación para hipertensión arterial transitoria durante infusión intravenosa de la dexmedetomidina, así opuesto a la acción de vasodilatación de la droga causada por efectos centrales.

M Mato et al, dice que este efecto hipotensivo de la clonidina se debería a una reprogramación del sistema de los barorreceptores para mantener una presión arterial más baja. En el caso de dexmedetomidina no se conoce ni la localización, ni el receptor responsable de la acción hipotensiva a nivel central⁶.

Esta labilidad tensional se considera más a menudo en la fase inicial de la infusión continua cuando se utiliza una dosis más alta de lo recomendado durante período corto de tiempo, para alcanzar la concentración deseada en el sitio efector³. La hipotensión arterial es causada probablemente por la acción simpaticolítica en el CNS y es principalmente causada por la acción de la droga en los receptores α_2 postsinápticos y en el receptor α_1 , aunque la alta selectividad de la droga¹⁷. En cuanto a la circulación de las arterias coronarias, hay un predominante efecto de vasodilatación, probablemente por la producción de óxido nítrico en el endotelio coronario; sin embargo, también se observa un efecto vasoconstrictor causado por la estimulación de los receptores α_2 de las arterias pequeñas. La disminución del ritmo cardíaco se considera de grados variables después administración del dexmedetomidina. Esto se puede explicar por la activación de los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas periféricas, lo cual disminuye la exocitosis de noradrenalina y por efecto simpaticolítico en el SNC¹⁹.

La activación de los receptores de Imidazolínicos en el CNS también se parece a contribuir para la bradicardia observada con los α_2 -agonistas. Algunas drogas, con actividad sobre los receptores imidazolínicos, se están utilizando en la práctica clínica como tratamiento antihipertensivo¹⁰.

Los cambios en la conducción atrioventricular con dexmedetomidina no son tan marcados como con clonidina, sino que ocurren un menor grado. La droga de la opción para el manejo de la bradiarritmias es la atropina y en ocasiones se necesita de dosis altas para alcanzar el efecto deseado³.

La hipotensión arterial se trata fácilmente con las drogas vasoconstrictoras, tales como efedrina, que tiene una respuesta vasomotora aumentada en presencia de drogas α_2 agonistas⁶.

1.11 ACCIONES EN SISTEMA RESPIRATORIO

Aunque los α_2 -agonistas pueden causar hipoxemia, esto no se ha observado clínicamente en los hombres.

Los α_2 -agonistas causan casi ninguna depresión respiratoria con respecto a opioides. Los estudios experimentales han demostrado un 6% de incidencia de la hipoxia en los pacientes sedados con dexmedetomidina¹⁴. Dexmedetomidina no induce la depresión respiratoria importante, aun cuando se utiliza en altas concentraciones. En el período postoperatorio puede incluso mejorar la depresión respiratoria causado por dosis más altas de los opioides. Dexmedetomidina como todos α_2 agonistas adrenérgicos, no potencializan la depresión respiratoria inducida por los opioides¹⁹.

Un estudio de Belleville et al realizado en voluntarios sanos sugiere que los receptores α_2 adrenérgicos tendrían una escasa implicación en el control central de la respiración⁶. Puesto que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnica, los efectos sobre la respiración que fueron objetivados en este estudio

son explicados por sus autores por el estado de sueño inducido por dexmedetomidina al actuar sobre el *locus ceruleus*⁶.

1.12 ACCIONES EN SISTEMA GASTROINTESTINAL

Los agonistas α_2 presentan un efecto muy pronunciado, lo cual es útil como premedicación. Pero un efecto muy importante de la dexmedetomidina es la xerostomia (boca seca) la cual es referida por los pacientes como muy desagradable¹⁶.

La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los α_2 agonistas sobre los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina⁶.

Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. En animales de experimentación la clonidina produce una inhibición vagal que conduce a una disminución de la motilidad, tanto gástrica como del intestino delgado. Hay una incidencia del 11% de náuseas en pacientes sedados con dexmedetomidina⁶.

1.13 ACCIONES EN SISTEMA ENDÓCRINO

En general las drogas agonistas α_2 inhiben directamente la liberación de insulina de las células β pancreáticas, pero no causan hiperglucemias muy marcadas⁶. Además, por disminuir la estimulación simpática y principalmente la dexmedetomidina, disminuye marcadamente la respuesta al estrés quirúrgico. Confirmado por el menor consumo o uso de agentes anestésicos cuando el paciente es sedado con dexmedetomidina⁷.

1.14 ACCIONES OCULARES

Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos⁶.

1.15 ACCIONES EN SISTEMA RENAL

Los agonistas α_2 han inducido diuresis en todos los estudios con animales y especialmente en hombres⁷. Esta acción varía conforme al modelo del animal. En hombres, los agonistas del α_2 -adrenérgico actúan inhibiendo la liberación de hormona antidiurética, al aumentar la tasa del índice de filtrado glomerular¹¹.

Otro mecanismo de drogas tales como la dexmedetomidina es la inhibición de la liberación renina de la misma medida en que se observa una facilitación de liberación de péptido natriurético atrial¹⁴.

1.16 ACCIONES SOBRE REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS

Miller et al, demostraron por vez primera en 1968 que la metildopa y la reserpina disminuían la CAM de los agentes anestésicos, siendo ambos fármacos reductores de la liberación a nivel central de noradrenalina¹.

La clonidina es un agonista α_2 adrenérgico que ha sido ampliamente utilizado en el campo de la anestesia: como premedicación, como coadyuvante en el mantenimiento, empleada en anestesia locorregional, en técnicas de hipotensión controlada, en el control del dolor y en el tratamiento de la hiperactividad simpática perioperatoria. En general, una de las ventajas aportadas por el empleo de clonidina sería la de disminuir los requerimientos anestésicos¹². Así, en un estudio realizado en pacientes de revascularización miocárdica, el empleo de clonidina provocó una disminución de los requerimientos de sufentanilo del 40%⁵⁶. Ghignone et al demostraron una reducción de los requerimientos de fentanilo del 45% en pacientes premedicados con 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de clonidina empleando la medición del electroencefalograma para medir la profundidad anestésica¹⁵.

1.17 DÓISIS

Ha sido empleada en una amplia variedad de dosis y vías de administración en los diversos estudios y ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico de este fármaco. En los estudios clínicos en los que fue empleado como premedicación, la vía de administración más usada fue la intramuscular, siendo la dosis habitualmente de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, no estando indicado el bolo IV rápido debido a los fenómenos hipertensivos que puede desencadenar⁶.

La dosificación empleada en los estudios llevados a cabo en pacientes ingresados a quirófano consistió en una dosis inicial de carga de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ o 6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$ durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0,2 a 0,7 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$ por vía intravenosa⁶.

CAPITULO II. MATERIALES Y METODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El uso de dexmedetomidina en anestesia general endovenosa disminuye los requerimientos anestésicos, comparando con anestesia general balanceada en cirugía general?

2.2 HIPÓTESIS

El uso de dexmedetomidina en anestesia general endovenosa, proporciona ventajas ya que sus propiedades analgésicas, sedantes, ansiólisis y simpaticolítico; disminuye los requerimientos de los anestésicos (narcóticos, halogenados y endovenosos) comparado con la técnicas establecida anestesia general balanceada en cirugía general.

2.3 OBJETIVOS

- 1- Mostrar si el uso de dexmedetomidina aplicada a anestesia general endovenosa en cirugía general, disminuye los requerimientos anestésicos, comparando con anestesia general balanceada
- 2- Comparar los costos por anestesia general balanceada y la anestesia general endovenosa con uso de dexmedotmidina.
- 3- Investigar complicaciones con el uso de dexmedetomidina.
- 4- Determinar si disminuye los requerimientos analgésicos en el postoperatorio inmediato.

2.4 JUSTIFICACIÓN

- 1- Disminuir el tiempo de hospitalización.
- 2- Disminuir el costo por anestesia.
- 3- Un mejor despertar y pronta recuperación.
- 4- Mejor analgesia postoperatoria.
- 5- Aportar nuevas técnicas anestésicas.

2.5 DISEÑO

Ensayo clínico, prospectivo, comparativo, longitudinal y abierto.

2.6 GRUPO DE ESTUDIO

Se estudiaron 40 pacientes dividido en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, en el cual es grupo uno (testigo), se usará una técnica de anestesia general, el segundo grupo de 20 cada uno se usará la técnica de anestesia general endovenosa aplicando dexmedetomidina.

2.7 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes que requieran anestesia general para cirugía electivas y de urgencias entre 18 y 50 años de edad, ASA I y II en ambos sexos sin importar talla y peso.

2.8 CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes mayores de 50 años de edad, o menores de 18 años, pacientes con ASA mayor de II, antecedentes alérgicos al uso agoristas A2, y pacientes para cirugía abdominal mayor.

2. 9. CRITERIOS DE ELMINIACIÓN

Pacientes que durante el transcurso de la técnica con el uso de dexmedetomidina presentes efectos indeseables por uso de éste medicamento.

2.10 ANALISIS DE DATOS

Se empleo estadística descriptiva (medias, desviación estándar, gráficas y cuadros de frecuencia) en cada una de las variantes.

Para efecto de comparación se aplicarán la "t de student"

2.11 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se tomó 40 pacientes y se dividieron en dos grupos, el grupo 1 fue sometido a anestesia general balanceada, sin importar talla, peso, sexo, entre ASA I y II y entre los 18 y 50 años de edad. A los cuales se intervinieron quirúrgicamente, para cirugías extraabdominales y cirugías de abdomen bajo. Se tomaron signos vitales básales y ya monitorizados se premedicaron con midazolam 1.5 mgrs y 50 mcgrs de fentanil, a los 15 minutos se toman signos vitales. Para la intubación se realizó inducción se secuencia lenta con propofol

2mcgrs/kg, fentanil 2 mcgrs/kg, y rocuronio a .5mgr/kg. Posterior a la intubación se tomaron las variables hemodinámicas frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) y cada 30 minutos hasta llegar a los 180min, también posterior a la extubación y a los 30 minutos de esta. Para el mantenimiento de la anestesia se utilizó como halogenado sevoflurano, fentanil dosis dependiente.

El grupo dos donde se utilizó la técnica de anestesia general endovenosa con dexmedetomidina, a los 20 pacientes se le tomaron signos vitales básicos al llegar a quirófano y ya monitorizados se premeditaron con dexmedetomidina a dosis de 1mc/kg diluido en sol salina 100ml a pasar en 15 – 20 minutos. Al finalizar la premedicación se registran las variables. Para el inicio de la anestesia se realizó inducción con propofol 2mg/Kg. Fentanil 2mcg/Kg, rocuronio a 5mgs/Kg. Para el mantenimiento de la anestesia se ventiló con oxígeno al 50 % y óxido nítrico al 50%, infusión de dexmedetomidina a dosis que varió de .2 a .5 mcg/kg/hr, la infusión se realizó con bombas de infusión. Propofol de infusión a .75 a 100 mcg/kg/hr en bomba de infusión. Se registraron las variables hemodinámicas mismas que en el grupo 1.

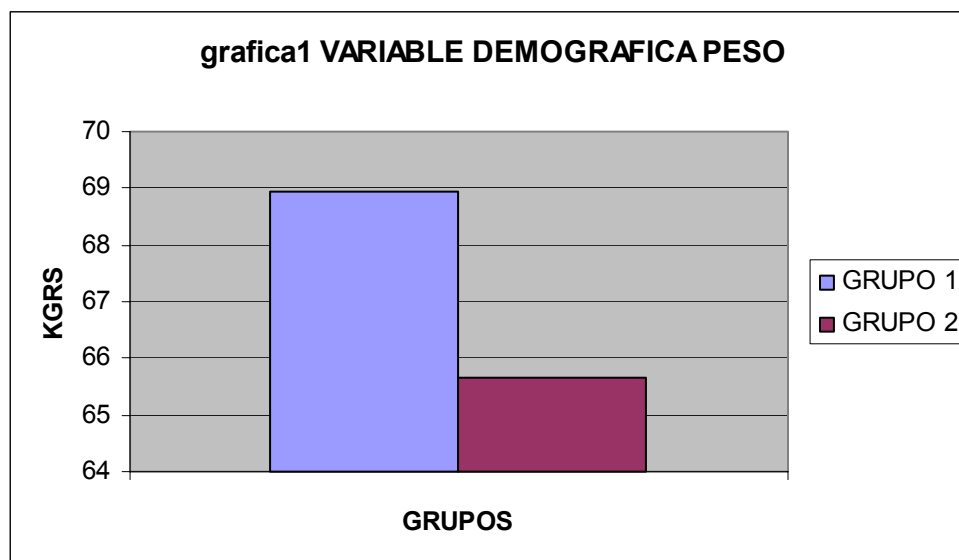
En ambos grupos se valoró el grado de recuperación registrado con la escala de Aldrete, así como el grado de sedación con la escala de Ramsay y la escala visual numérica para el dolor, dichas variables se registraron al momento de la extubación y a los 30 minutos de la extubación.

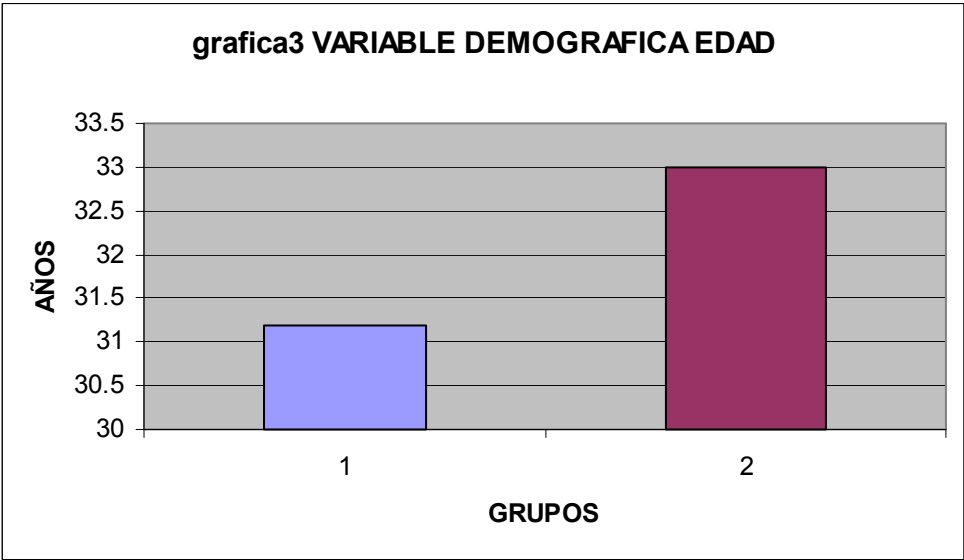
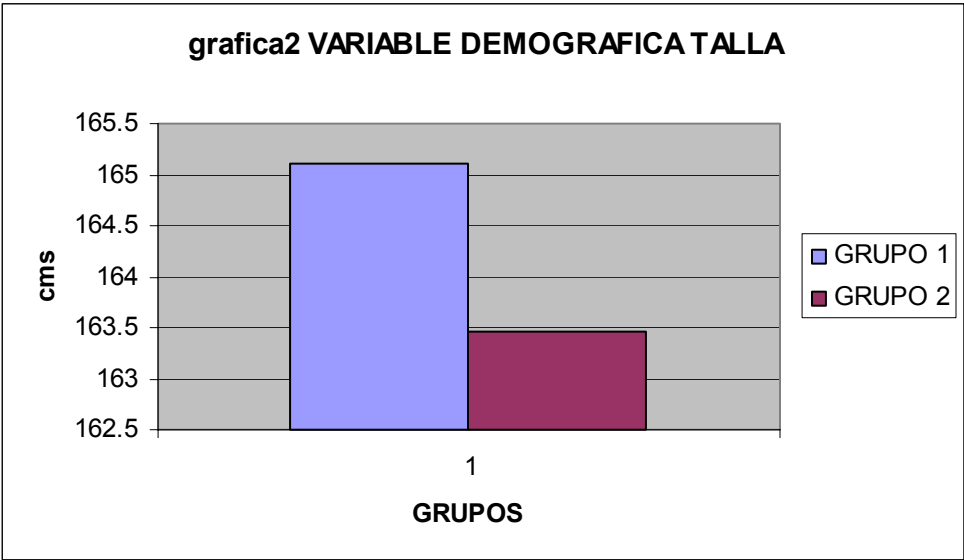
2.12 RESULTADOS

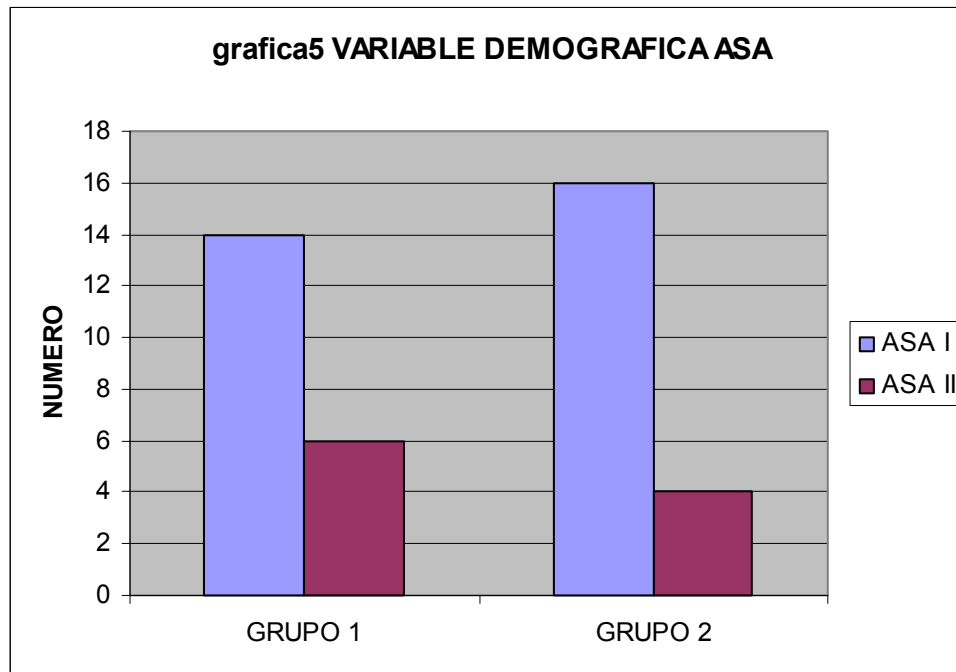
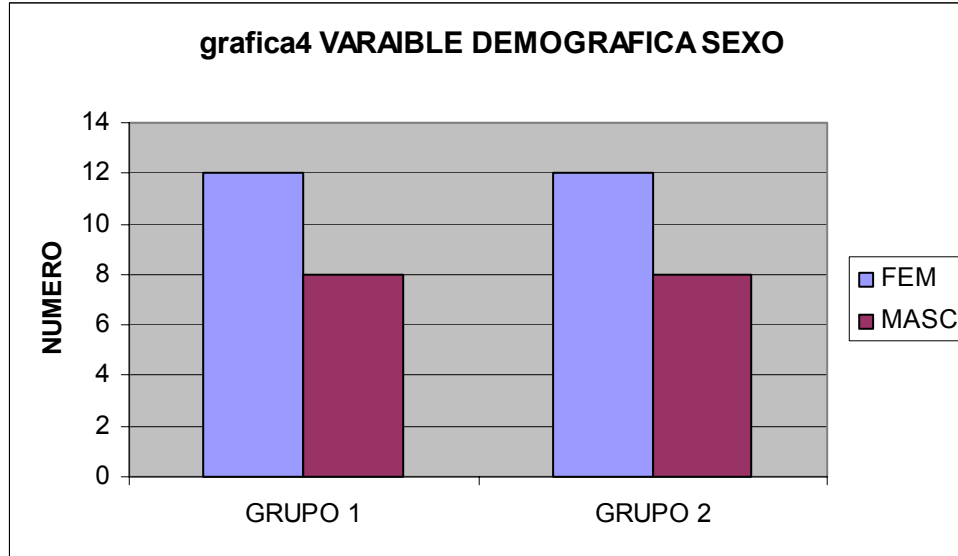
En el presente estudio los resultados obtenidos en variables demográficas como son peso, talla, sexo, ASA, edad, se observaron características similares en ambos grupos no encontrándose significancia estadística. (ver tabla 1, grafica 1 a 5).

Tabla 1- VARIABLES DEMOGRAFICAS

	EDAD	TALLA	PESO	ASA I II %	SEXO F/M %
GRUPO 1	31.1 +/- 12.9	165.1 +/- 8.2	68.9 +/- 11.3	70%/30% 14/6	60%/40% 12/8
GRUPO 2	33.0 +/- 18.0	163.4 +/- 9.0	65.6 +/- 12.7	80%/20% 16/4	60%/40% 12/8
	"p > 0.05 "	"p >0.05 "	"p > 0.05 "		







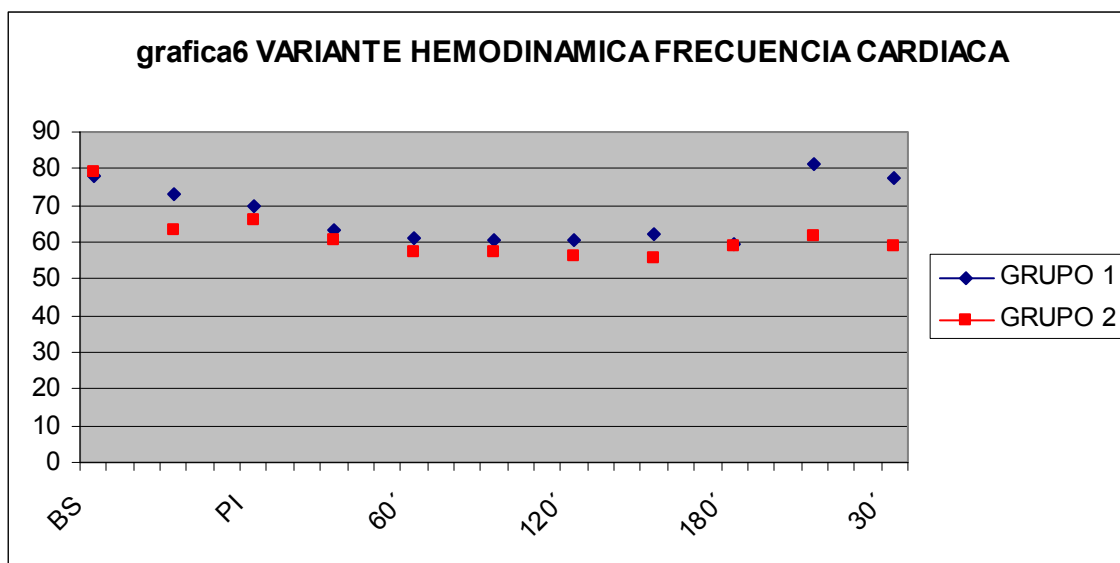
En el estudio se valoró la frecuencia cardiaca, como variable hemodinámica encontrándose en el grupo 1, con una basal de 78.1 ± 11.2 posterior a la

premedicación de 71.9 ± 3.6 , posterior a la intubación 69.7 ± 14.7 , a los 30 minutos de iniciado la anestesia 63.4 ± 1.4 , a los 60 min. 61.3 ± 1.0 , a los 90 min. 60.7 ± 3.8 , 120 min. 60.5 ± 0.4 a los 150 min. 62.1 ± 0.4 y a los 180 min. 59.3 ± 3.0 , la frecuencia posterior a la extubación fue de 81.0 ± 2.5 y a los 30 min. en recuperación de 77.5 ± 7 .

En el grupo 2 la basal fue de 78.9 ± 14.6 , después de la premedicación con dexmedetomidina fue de 63.1 ± 14.5 posterior a la intubación de 66.1 ± 10.4 , paso 30 min. 60.6 ± 8.0 , 60 min. 57.4 ± 8.3 , a los 90 min. 57.4 ± 8.1 a los 120 min. de 56.0 ± 5.2 , 150 min. 55.5 ± 4.9 y a los 180 min. 58.7 ± 4.0 al momento de la extubación fue de 61.7 ± 9.9 y a los 30 min. de extubado 59.0 ± 10.2 . Sin encontrarse significancia estadística en ninguna de estas variables estudiadas. (ver tabla 2, grafica 6.)

Tabla 2- VARIABLE HEMODINAMICA FRECUENCIA CARDIACA

	FCB	FCPP	FCPI	30'	60'	90'	120'	150'	180	'FCPE	30'
GRUPO1	78.1±11.2	72.91±3.6	69.7±14.7	63.4±1.4	61.3±1.0	60.7±3.8	60.5±0.4	62.1±0.4	59.3±3	81.0±2.5	77.5±7
GRUPO2	78.9±14.6	63.1±14.5	66.1±10.4	60.6±8.0	57.0±8.3	57.4±8.1	56.0±5.2	55.5±4.9	58.7±4.0	61.7±9.9	59.0±10.2
	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"	"p>0.05"



El grupo dos donde se utilizó la técnica de anestesia general endovenosa con dexmedetomidina, a los 20 pacientes se le tomaron signos vitales básicos al llegar a quirófano y ya monitorizados se premedicaron con dexmedetomidina a dosis de 1mc/kg diluido en sol salina 100ml a pasar en 15 – 20 minutos. Al finalizar la premedicación se registran las variables. Para el inicio de la anestesia se realizó inducción con propofol 2mgr/kg, fentanil 2mcg/kg, rocuronio a .5mgs/kg. Para el mantenimiento de la anestesia se ventiló con oxígeno al 50% y óxido nítrico al 50%, infusión de dexmedetomidina a dosis que varió de .2 a .5 mcg/kg/hr, la infusión se realizó con bombas de infusión. Propofol en infusión a .75 a 100 mcg/kg/hr en bomba de infusión. Se registraron las variables hemodinámicas mismas que en el grupo 1.

En ambos grupos se valoró el grado de recuperación registrado con la escala de Aldrete, así como el grado de sedación con la escala de Ramsay y la escala visual numérica para el dolor, dichas variables se registraron al momento de la extubación y a los 30 minutos de la extubación.

2.14 CONCLUSIONES

1. El uso de dexmedetomidina en anestesia general endovenosa comparada con anestesia general balanceada mostró un comportamiento hemodinámico más estable.
2. En relación a la analgesia postoperatoria se observó que en el grupo de dexmedetomidina mostró mayor poder analgésico comparado con el grupo de anestesia general balanceada.
3. El grado de recuperación en el postoperatorio valorada por Aldrete valorada al momento de la extubación y a los 30 minutos se observó un comportamiento semejante en ambos grupos.
4. La medición de grado de sedación valorada por escala de Ramsay mostró ventaja en el grupo de dexmedetomidina.

5. La dosis de narcótico en el grupo de dexmedetomidina fue menor en un 50% al grupo de anestesia general balanceada.
6. Aunque no se terminaron los costos por anestesia / hr por desconocer los precios de los medicamentos en este hospital pero posiblemente estos disminuyeron en un 40 % en el grupo de dexmedetomidina.

BIBLIOGRAFIA

1. Roland D. Millar et al: Miler Anestesia; 6ta edición, Vol:1
2. Juan Sandoval Pallares: El dolor. Una lectura cultural. Mexico, en prensa.
3. Alvarez Sierra J: Historia universal de la medicina: Madrid 1960.
4. Carlos Saenz – Larrache: Perfil histórico de la anestesiología. Rev Biomed 1996;7:173-184.
5. Felix Martin Ibáñez. La flecha de cristal: graficas gardal. 1970;22:357-374.
6. M. Mato., A. Perez., et al: Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2000;49:407-420.
7. Nivaldo Riveiro Villela, Paulo do Nascimento: Uso de dexmedetomidina em Anestesiología. Rev. Bras. Anesthesiol. 2003; 53:97- 113.
8. Michael A. E. Ramsay, David L. Luterman: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 2004; 101:787-90
9. Eike Martin, Graham Ramsay, Jean Mantz et al: The rol of the α_2 adrenoreceptor, agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. Journal of intensive care medicine. 2003; 18: 29 – 41.
10. Dr. Gilberto Camarena Alejo, Dr Eduardo Zinker Espino et al: Seguridad de la dexmedetomidina en infusion de mas de 24 horas. Rev. Asoc. Mex. Med. Crit y Ter Int. 2005; 19: 10-14.
11. P. Grille, A. Biestro, et al: Efecto de la dexmedetomidina sobre la hemodinámica intracraneal en pacientes con lesión encefálica grave. Neurocirugía. 2005;16:411-418.

12. Judith E. May, Toni D. Uhrich, et al: Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of small-dose dexmedetomidine infusion. *Anesth Analg.* 2000;90:699-705.
13. Anst Martin, Ramaswamy Bhamini, et al. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology* 2004;101(3):744-752.
14. Andre M. De Wolf, Robert J. Fragen, et al : The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2001;93:1205-9.
15. Richard M Venn, John Hell, et al: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000;4:302-308.
16. Aantaa Riku, Jaakola Marja-Leena et al: Reducction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine.
17. Dra. Ma. Del Pilar Guevara, Dr. Jose Ruiz-Hernandez: Dexmedetomidina en cirugía de columna. *Revista mexicana de anestesiología.* 2005;20:171-172.
18. Ghada Ahmad El-Awady et al: Effect of dexmedetomidine on Neuromuscular Blockade in patients undergoing complex major abdominal or pelvic surgery. *Journal of the Egyptian Nat. cancer inst.* 2003;15:227-233.
19. Bertrand J. Brown, Sammy Zakhary, et al. Use of dexmedetomidine versus general anesthesia for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19:213-215.