



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

TÍTULO DE TESIS:

“DOSIS ÓPTIMA DE DEXMEDETOMIDINA POR VÍA INTRANASAL PARA EL MANEJO DE ANSIEDAD PREOPERATORIA EN PACIENTES PARA CIRUGÍA ELECTIVA”

QUE PRESENTA EL DR.:

JOSÉ ROGELIO PÉREZ ALVARADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

“ANESTESIOLOGÍA”

2014

ASESORES DE INVESTIGACIÓN:

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ; JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. RAMÓN TOMAS MARTINEZ SEGURA; MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. GABRIEL OLVERA MORALES; MEDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DRA. SHEILA PATRICIA VAZQUEZ ARTEAGA; MEDICO ADSCRITO ASESORA DEL COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR; MEDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

TÍTULO DE TESIS:

“DOSIS ÓPTIMA DE DEXMETOMETIDINA POR VÍA INTRANASAL PARA EL MANEJO DE ANSIEDAD PREOPERATORIA EN PACIENTES PARA CIRUGÍA ELECTIVA”

QUE PRESENTA EL DR.:

JOSÉ ROGELIO PÉREZ ALVARADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

“ANESTESIOLOGÍA”

2014

ASESORES DE INVESTIGACIÓN:

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ; JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. RAMÓN TOMAS MARTINEZ SEGURA; MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. GABRIEL OLVERA MORALES; MEDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DRA. SHEILA PATRICIA VAZQUEZ ARTEAGA; MEDICO ADSCRITO ASESORA DEL COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR; MEDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

Contenido

Introducción	4
Marco teórico.....	5
Receptores adrenérgicos.....	5
Dexmedetomidina.....	6
Farmacocinética de la dexmedetomidina	6
Efectos farmacológicos de la dexmedetomidina	9
Usos terapéuticos de la dexmedetomidina	12
Efectos adversos.....	13
Ansiedad preoperatoria	14
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Hipótesis.....	18
Objetivos	19
Metodología de estudio	20
Definición de variables.....	21
Diseño de estudio.....	25
Descripción general del procedimiento para el estudio	25
Consideraciones éticas.....	26
Recursos	27
Cronograma de actividades.....	28
Resultados	29
Discusión	30
Limitaciones	30
Conclusiones	31
Referencias Bibliográficas	32
Anexos.....	41
Anexo 1: tablas y gráficas.....	41
1. Tabla de datos de variables: Edad, peso, talla, IMC.....	41
2. Tabla de signos vitales.....	41
3. Tabla de Prueba T para comparar Grupos B y C.....	42
5. Grafica de Inventario de Beck previa dosis	42
6. Grafica de Inventario de Beck por dosis.....	43

Cedula de recolección de datos 44

Introducción

La práctica anestésica actual se ha extendido más allá del trabajo en quirófano, esto se debe en gran medida a los avances científicos que se han suscitado a lo largo de las últimas décadas, así como a las transformaciones que ha sufrido la sociedad en general y las patologías que le acompañan. El aumento en la necesidad de servicios de salud por parte de la población, además de la demanda de mayor calidad en la atención médica en general, así como la mejora y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas para resolver padecimientos antes paliados únicamente y, los cambios radicales en la sobrevivencia del ser humano y la presencia concomitante de patologías crónico-degenerativas a este respecto, han obligado al anestesiólogo a contar con una mayor preparación para el manejo perioperatorio del paciente y, a su vez, ha permitido el uso y manejo de técnicas y procedimientos anestésicos fuera del quirófano con el objetivo primordial de facilitar su práctica clínica y mejorar la calidad de la atención.

El manejo anestésico preoperatorio ha sido es hoy en día piedra angular en el tratamiento quirúrgico del paciente y su realización ha llevado cada vez más a investigar diversos métodos de administración de fármacos en base a la utilidad que estos presenten al anestesiólogo para coadyuvar el tratamiento del mismo durante el transoperatorio y mejorar tanto la calidad como el tiempo en el cual el paciente se recupera de tales procedimientos.

El presente trabajo de investigación pretende determinar el adecuado uso de un fármaco de uso común en el quehacer del anestesiólogo por una vía que si bien, no es la indicada para el fármaco, diversos estudios recientes han demostrado la efectividad así como la seguridad de la misma.

Marco teórico

Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos (adrenorreceptores) median los efectos centrales y periféricos del principal neurotransmisor simpático, la noradrenalina, y la hormona primaria de la medula de la glándula suprarrenal, adrenalina, así como muchos tipos de fármacos (fundamentalmente agonistas y antagonistas). Son una gran familia de receptores de superficie celular que median sus acciones mediante interacción con proteínas G reguladoras. Esta superfamilia de receptores cuenta con cerca de 800 miembros en los humanos. La familia de receptores similares a rodopsina es un subgrupo importante de receptores acoplados a proteína G. Contiene muchos receptores importantes para neurotransmisores y fármacos usados en la clínica, como los receptores muscarínicos colinérgicos, varios de los subtipos del receptor de serotonina, los receptores dopaminérgicos y los adrenorreceptores⁽¹⁾. Los receptores acoplados a proteína G son proteínas transmembranales, las moléculas señalizadoras (ligandos) se unen a un dominio localizado cerca de la superficie externa de la célula y el dominio intracelular activa una proteína G que regula una cascada de eventos señalizadores siguientes y finalmente causa un efecto funcional en la célula objetivo⁽²⁾.

Los adrenorreceptores se encuentran en prácticamente todos los tejidos periféricos y en diversas poblaciones neuronales en el sistema nervioso⁽³⁾. Fueron originalmente divididos en dos grandes subtipos, α y β , basados en las diferentes preferencias agonistas⁽⁴⁾. Basados en evidencia de biología molecular y farmacológica, ahora se dividen en tres tipos principales: $\alpha 1$, $\alpha 2$, y β ; cada uno de los cuales es subdividido en tres subtipos en los humanos y otros mamíferos^(5,6).

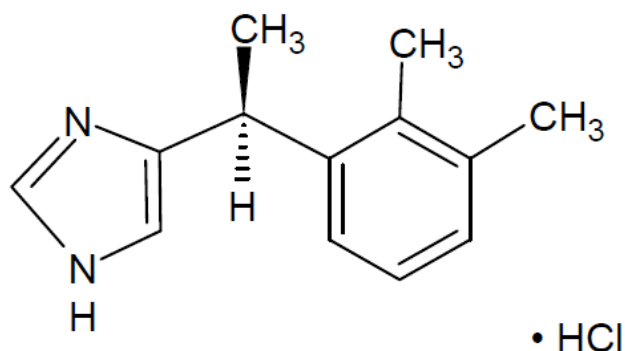
Los tres subtipos de adrenorreceptores $\alpha 2$: $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, y $\alpha 2C$; tienen distintos patrones de distribución tisular tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos. Los adrenorreceptores $\alpha 2A$ se expresan ampliamente en el sistema nervioso central, especialmente en el *locus coeruleus* y en otras células noradrenergicas⁽⁷⁾. También se expresan en diversos tejidos periféricos, como el bazo⁽⁸⁾, páncreas⁽⁹⁾, riñón⁽⁸⁾, vasos sanguíneos⁽¹⁰⁾, uretra⁽¹¹⁾, trombocitos⁽¹²⁾ y adipocitos⁽¹³⁾. Los adrenorreceptores $\alpha 2B$ se localizan principalmente en tejidos periféricos, siendo quizás más abundante en el riñón⁽¹⁴⁾, placenta⁽¹⁵⁾, hígado⁽¹⁴⁾ y músculo liso de vasos sanguíneos⁽¹⁶⁾. En el sistema nervioso central se encuentran únicamente en el talamo⁽⁷⁾. Los adrenorreceptores $\alpha 2C$ se expresan principalmente en el sistema nervioso central, pero su patrón de expresión es diferente al de los adrenorreceptores $\alpha 2A$ ^(17, 7). Sin embargo, también pueden encontrarse en el riñón⁽⁸⁾, páncreas⁽⁹⁾, vasos sanguíneos⁽¹⁰⁾ y en glándulas adrenales⁽⁸⁾. Ejemplos de las funciones fisiológicas y respuestas farmacológicas mediadas por los adrenorreceptores $\alpha 2$ se muestran en la siguiente tabla

Receptor	Respuestas y funciones fisiológicas
α_{2A}	Inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores Regulación de la glucosa plasmática y homeostasis de la insulina Sedación y anestesia Analgesia Inhibición de crisis epilépticas Bradicardia e hipotensión Comportamiento ansioso

	Hipotermia Disminución de presión intraocular Inhibición de motilidad intestinal
α_{2B}	Angiogénesis placentaria Hipertensión inducida por sal Contracción de músculo liso vascular
α_{2C}	Inhibición presináptica de la liberación de catecolaminas Regulación del balance de dopamina y serotonina en el cerebro Contracción de músculo liso vascular

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es el S-enantiomero dextrorrotatorio de la medetomidina, y el fármaco está descrito químicamente como (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroclorido. Farnos-Medipolar (actualmente *Orion Corporation*) y la universidad de Oulu desarrollaron la medetomidina en la búsqueda de un agente antihipertensivo y consecuentemente como un sedante de uso veterinario. El enantiomero activo dexmedetomidina fue seleccionado para su desarrollo clínico en 1986. El peso molecular de la dexmedetomidina hidroclorido es de 236.7g/mol, la fórmula empírica es C₁₃H₁₆N₂•HCl y su fórmula estructural se muestra en la siguiente figura



Formula estructural de la dexmedetomidina hidroclorido

La dexmedetomidina hidroclorido es un polvo blanco que es soluble libremente en agua y posee un pK_a de 7.1⁽¹⁸⁾. La dexmedetomidina es un agonista de adrenergicos α_2 altamente selectivo con un índice de selectividad $\alpha_1:\alpha_2$ de 1:1600⁽¹⁹⁾ y no muestra selectividad significativa a los subtipos^(20, 21, 22). Por ello, los efectos de la dexmedetomidina a concentraciones clínicamente relevantes son mediados selectivamente por los adrenergicos α_2 .

Farmacocinética de la dexmedetomidina

Absorción: La biodisponibilidad de la dexmedetomidina se ha estudiado por diversas vías de administración, aunque únicamente la vía endovenosa es la oficialmente aceptada. Posterior a la administración intramuscular, transdérmica, bucal y peroral, el tiempo de máxima concentración en sangre es de 12-100min, 6hr, 1.5hr y 2.2hr respectivamente y su biodisponibilidad absoluta es de 73-104%, 88%, 82% y 16% respectivamente^(23, 24, 25, 26).

Distribución: Los modelos de 2 y 3 compartimentos han sido usados para describir la farmacocinética de la dexmedetomidina ^(27, 28, 29, 30). Esta exhibe una fase de distribución rápida con una vida media de 6-9min. Durante la fase de eliminación, la vida media es de aproximadamente 2-3 horas. El volumen de distribución en estado estable y su aclaramiento son de aproximadamente 100-170l y 40-50l/hr, respectivamente. ^(31, 32, 29, 26). Los estimados de los parámetros farmacocinéticos multicompartmentales se presentan en la siguiente tabla:

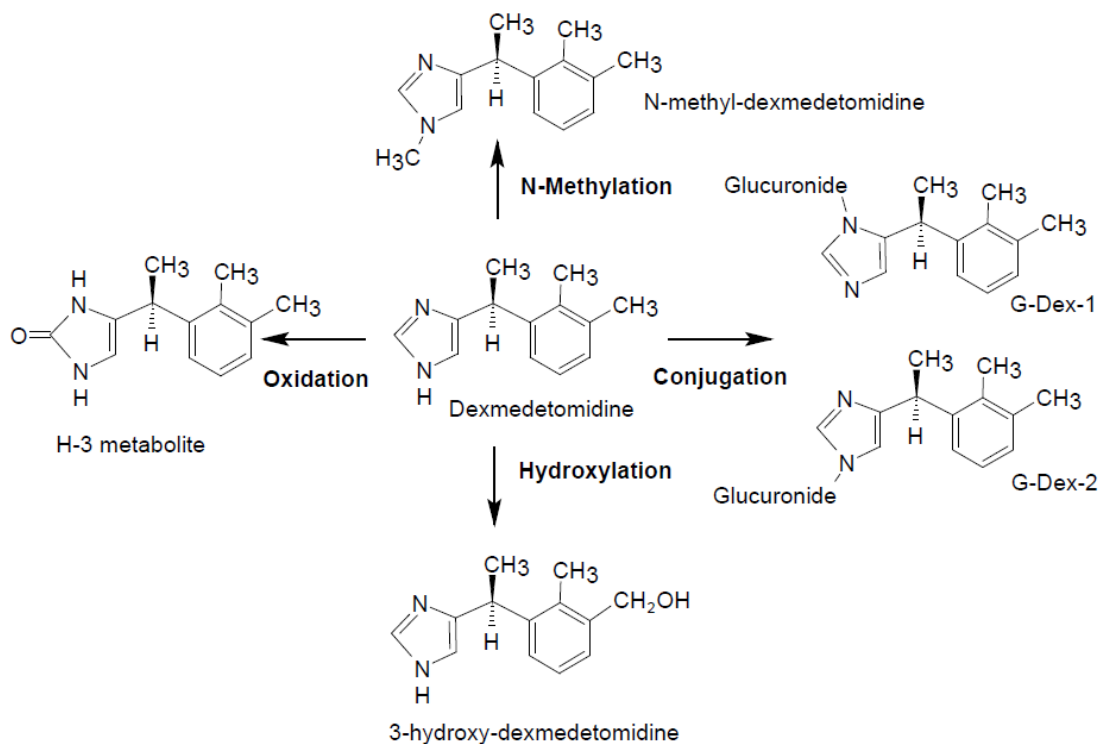
Parámetro	Dyck	Lin	Talke	Venn
V_1 (l)	7.9	63.4	16.6	44.1
V_2 (l)	13.8	41.3	85.5	104.5
V_3 (l)	187	284	-	-
Cl_1 (l/min)	0.00791xHT-0.927	$0.47x(HT/160cm)^{6.42}$	0.751	0.82
Cl_2 (l/min)	2.26	2.43	1.37	2.26
Cl_3 (l/min)	1.99	0.086	-	-
V_{ss} (l)	209	389	102	149

V_1 , volumen del compartimento central; V_2 , volumen del compartimento rápido; V_3 , volumen del compartimento lento; Cl_1 , aclaramiento sistémico; HT, altura; Cl_2 , aclaramiento distributivo rápido; Cl_3 , aclaramiento distributivo lento; V_{ss} , Volumen de distribución en estado estable.

Unión a proteínas: La unión a proteínas promedio de la dexmedetomidina es de 94%, y no existe diferencia entre hombres y mujeres. La falla renal no tiene efecto en la unión proteica, pero la falla hepática disminuye ligeramente la fracción de la dexmedetomidina que se une a proteínas plasmáticas. Las concentraciones terapéuticas de fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína no tienen efectos significativos en la unión proteica de la dexmedetomidina. Estudios *in vitro* sugieren que la dexmedetomidina no desplazan a la fenitoina, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina o digoxina de las proteínas plasmáticas ⁽³¹⁾.

Metabolismo: La dexmedetomidina es metabolizada en el hígado, y existen tres tipos de reacciones metabólicas iniciales: glucuronidación, metilación y oxidación ^(31, 33, 34, 35, 36)

La N-glucuronidación directa representa aproximadamente un tercio del metabolismo de la dexmedetomidina, y estos glucuronidos son los principales metabolitos urinarios y circulatorios de esta. La N-metil dexmedetomidina es producida por metilación y es metabolizada posteriormente a N-metil-dexmedetomidina-O-glucuronido ⁽³¹⁾, que es uno de los productos circulatorios principales de la biotransformación de dexmedetomidina ⁽³⁶⁾. Dos metabolitos menores, 3-hidroxidexmedetomidina y 4-[(S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1,3-dihidroimidazol-2-ona (H-3) se forman por oxidación ^(34, 35, 36). La 3-hidroxidexmedetomidina es posteriormente O-glucuronidada ^(35, 31). Aparte de los glucuronidos, H-3 es el único metabolito presente en cantidad apreciable en el plasma humano ⁽³¹⁾. La formación de los metabolitos oxidados es mediada por múltiples isoformas del citocromo P450, especialmente CYP2A6, pero también por CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 ^(31, 36). Estos metabolitos de la dexmedetomidina tienen mínima actividad farmacológica ⁽³⁶⁾. La inversión quiral de la dexmedetomidina al levo-enantiomero inactivo tiene significancia mínima en los seres humanos ⁽³¹⁾. Los primeros pasos en el esquema metabólico de la dexmedetomidina se presentan en la siguiente figura:



Eliminación: Posterior a la infusión intravenosa de dosis bajas de dexmedetomidina radioactiva, el 95% de la radioactividad fue excretada en la orina y 4% en las heces. Los N-glucuronidos de la dexmedetomidina y el glucuronido del 3-hidroxil-N-metil metabolito son los principales productos urinarios de excreción de la dexmedetomidina ⁽³¹⁾. Menos de 1% de la dosis de dexmedetomidina administrada es excretada sin cambios por la orina, y 28% de los metabolitos urinarios son metabolitos menores no identificados ⁽³⁶⁾.

Poblaciones especiales: En los adultos, no existen mayores diferencias basadas en género o edad en la farmacocinética de la dexmedetomidina ⁽³¹⁾. La farmacocinética de la dexmedetomidina no presenta diferencias marcadas en sujetos con falla renal severa definida como un aclaramiento de creatinina menor de 30ml/min comparado con sujetos sanos. Sin embargo, el efecto sedativo de la dexmedetomidina se puede prolongar en sujetos con alteraciones renales, probablemente debido a la disminución de la unión proteica plasmática ⁽³²⁾. Los valores del aclaramiento de la dexmedetomidina para sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa son de 74%, 64% y 53% de los sujetos sanos, respectivamente, y la vida media de eliminación de la dexmedetomidina es de 3.9, 5.4 y 7.4 horas en sujetos con falla hepática leve, moderada y severa respectivamente. Además, la unión plasmática de la dexmedetomidina disminuye significativamente en sujetos con falla hepática ⁽³¹⁾. Aunque la dexmedetomidina es titulada en base a efecto, el fabricante recomienda considerar reducciones en la dosis en pacientes con falla hepática ⁽³⁶⁾. En general, la farmacocinética de la dexmedetomidina en niños es similar a la de los adultos ^(37, 38, 39, 40). Sin embargo, el aclaramiento de la dexmedetomidina cambia con la edad cuando se expresa en l/kg/hr siendo más baja en niños menores de 12 meses y más alta en niños de 1 a 4 años ⁽⁴¹⁾.

Interacciones farmacocinéticas: Teóricamente, se espera que la dexmedetomidina disminuya el aclaramiento de cualquier fármaco con un alto índice de extracción hepática, debido a que disminuye el gasto cardíaco ⁽⁴²⁾, y por lo tanto también el flujo sanguíneo hepático. Como la dexmedetomidina se metaboliza por diversas enzimas del citocromo P450, especialmente CYP 2A6, pero también por CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 ^(31, 36), los fármacos que inducen o inhiben estas enzimas podrían influenciar la farmacocinética de la dexmedetomidina.

Efectos farmacológicos de la dexmedetomidina

Efecto sedativo: El *locus coeruleus* es un modulador importante de la vigilancia ⁽⁴³⁾, y muestra una de las más altas concentraciones de adrenorreceptores α_2 en el cerebro ⁽⁷⁾. Además, se ha demostrado que el subtipo α_2A es el mediador primario de las propiedades sedativas de los α_2 agonistas ⁽⁴⁴⁾. Nelson mostró que las vías del sueño endógeno ⁽⁴⁵⁾ se involucran de manera causal en la sedación inducida por dexmedetomidina, puesto que esta resulta de un patrón de expresión genética en el cerebro similar al que se observa previamente durante el sueño endógeno NREM. Los efectos observados se considera iniciaron aparentemente en los adrenorreceptores α_2 ya que estos se pueden prevenir usando el antagonista α_2 atipamezol y no fueron observados en ratones genéticamente modificados para no presentar adrenorreceptores α_2 . De manera interesante, la administración sistémica pero no la local del antagonista del receptor del ácido γ aminobutírico tipo A (GABA A) en el *locus coeruleus* disminuye la potencia sedativa de la dexmedetomidina, lo que sugiere que los receptores GABA A están involucrados a la baja en el *locus coeruleus* al producir el efecto sedativo de la dexmedetomidina ⁽⁴⁵⁾. Se observó recientemente en un estudio que utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) que los efectos sedativos de la dexmedetomidina parecen iniciar en las estructuras más profundas del cerebro y solo se expanden a la corteza cerebral a concentraciones altas del fármaco ⁽⁴⁶⁾.

La dexmedetomidina induce efectos sedativos en relación a la dosis en humanos. Al incrementar la dosis de dexmedetomidina, la memoria y la cognición comienzan a deteriorarse ⁽⁴⁷⁾. Los sujetos sedados con dosis clínicamente relevantes de dexmedetomidina pueden ser estimulados y son capaces de comunicar si son molestados ⁽⁴⁸⁾, aunque las dosis incrementales de dexmedetomidina finalmente generan pérdida de respuesta a estímulos ^(47, 49). En escenarios clínicos, con las dosis recomendadas la dexmedetomidina no necesariamente genera hipnosis total en todos los pacientes, y por tanto, no es recomendado utilizarla sola en pacientes que reciben bloqueadores neuromusculares ⁽⁵⁰⁾.

La dexmedetomidina aparenta ser tan eficaz como el lorazepam ⁽⁵¹⁾, el midazolam ^(52, 53) y el propofol ⁽⁵³⁾. Sin embargo, hay resultados que sugieren que la dosis de dexmedetomidina de hasta 1.4mcg/kg/hr no necesariamente incrementan la eficacia de la sedación comparada con dosis de hasta 0.7mcg/kg/hr ⁽⁵⁴⁾.

Efecto analgésico: El efecto analgésico de los agonistas de los adrenorreceptores α_2 está mediado principalmente vía el subtipo de adrenorreceptor α_2A ^(55, 44, 56). En sujetos sanos, las dosis incrementales de dexmedetomidina llevan al decremento lineal de la sensación de dolor y las respuestas hemodinámicas a la experimentación de dolor ⁽⁴⁷⁾, pero el efecto analgésico de la dexmedetomidina no es tan poderoso como el del remifentanilo ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, la dexmedetomidina reduce significativamente los requerimientos de opioides en cirugía mayor ^(58, 59) y durante la estancia en terapia intensiva ⁽⁵⁰⁾. Adicionalmente, la dexmedetomidina intravenosa prolonga la duración de la anestesia regional y neuroaxial ^(60, 61, 62). De manera interesante, existe

evidencia preliminar que sugiere que la variación genética del adrenergico α_2C puede afectar las cualidades analgésicas de la dexmedetomidina en humanos ⁽⁶³⁾.

Efectos cardiovasculares: Todos los subtipos de adrenergicos α_2 están presentes en los vasos sanguíneos ^(16, 10), y juegan un rol importante en la regulación del sistema cardiovascular, ya que regulan la vasoconstricción e inhibe la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas ^(64, 65). Adicionalmente, la activación de los adrenergicos α_2 genera disminución del tono simpático y el incremento de la actividad cardiaca-vagal, con los consecuentes efectos cardiovasculares ^(66, 67). Existen diversos reportes no confirmados de que ciertas variantes genéticas de los adrenergicos α_2A pero no los α_2C se asocian con la respuesta hipotensora de la dexmedetomidina ^(68, 69). En voluntarios sanos, el incremento de las concentraciones plasmáticas de la dexmedetomidina provoca disminución de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Mientras las concentraciones de la dexmedetomidina se incrementan, se observa aumento de la presión venosa central, la presión capilar en cuña pulmonar, la presión media de la arteria pulmonar, la resistencia vascular pulmonar, y las resistencias vasculares sistémicas. La respuesta en la presión arterial media es bifásica: primero, hay un decremento que es seguido de un incremento con aumento de las concentraciones de dexmedetomidina ^(47, 70).

Después de una dosis bolo suficientemente grande (aproximadamente 1mcg/kg) la respuesta hemodinámica es diferente. Un incremento inicial de la presión arterial es seguido de un decremento que alcanza su máximo aproximadamente una hora después de la administración del fármaco. Además de eso, un decremento transitorio pero significativo en la frecuencia cardiaca puede observarse inmediatamente después de la administración de dexmedetomidina, seguido de un decremento menos pronunciado en la frecuencia cardiaca por varias horas ^(71, 72). Se puede razonar que el incremento inicial en la presión arterial después de un bolo lo suficientemente alto es causado por una vasoconstricción periférica inducida inmediatamente debida a las concentraciones plasmáticas elevadas de dexmedetomidina ^(71, 72, 47) que es atenuada por el efecto central simpaticolítico resultando en decremento de la presión arterial. El decremento profundo en la frecuencia cardiaca durante la fase hipertensiva inicial puede explicarse por el barorreflejo, y la moderada reducción subsecuente en la frecuencia cardiaca se debe al incremento en el tono parasimpático y la reducción del tono simpático ^(71, 72).

En pacientes de terapia intensiva, el decremento de la frecuencia cardiaca es común después de la administración de dexmedetomidina, pero la incidencia de hipotensión en los pacientes a quienes se les administra dexmedetomidina es similar a los pacientes que reciben midazolam, lorazepam o propofol ^(50, 51, 52, 73). Sin embargo, la hipotensión se ha asociado particularmente con una dosis de carga de dexmedetomidina ⁽⁷⁴⁾, aunque también se ha observado después de la dosis de carga ⁽⁴⁸⁾.

En sujetos sanos, la dexmedetomidina reduce la perfusión miocárdica en paralelo con la reducción de la demanda miocárdica de oxígeno estimada por el producto de frecuencia-presión. La dexmedetomidina no aparenta reducir la perfusión miocárdica de manera dosis-dependiente, ya que los efectos fueron similares a concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina bajas (0.5ng/ml) y altas (5ng/ml). De manera importante, la perfusión miocárdica atenuada no resulto en isquemia miocárdica en sujetos sanos medido por ECG y ecocardiografía ⁽⁷⁰⁾.

Efectos vasculares cerebrales: La dexmedetomidina reduce el flujo sanguíneo cerebral en animales y humanos ^(75, 76, 77). Sin embargo, en algunos estudios animales, el índice metabólico cerebral permanece sin cambios ^(75, 76). Esto podría ser deletéreo en pacientes con lesiones neurológicas recientes, aun teniendo en cuenta que la dexmedetomidina ha mostrado tener cualidades neuroprotectoras ⁽⁷⁸⁾. Un estudio reciente en voluntarios sanos, sin embargo, reporto que tanto el flujo sanguíneo como el índice metabólico cerebrales disminuyeron por efecto de la

dexmedetomidina relacionada con la dosis, preservando el acoplamiento del flujo sanguíneo cerebral y del índice metabólico cerebral ⁽⁷⁹⁾. No se sabe si el resultado es válido también en pacientes con lesiones neurológicas, aunque un pequeño estudio en el que empleando la presión parcial de oxígeno tisular cerebral en pacientes quirúrgicos con lesiones neurovasculares lo sugiere ⁽⁸⁰⁾. Sin embargo, el fabricante de dexmedetomidina recomienda fuertemente considerar los efectos deletéreos potenciales de la dexmedetomidina cuando se tratan pacientes con desórdenes neurológicos severos ⁽³⁶⁾.

Efectos respiratorios: En pacientes voluntarios sanos, incluso muy altas dosis de dexmedetomidina (concentración plasmática media medida de dexmedetomidina de 14.7ng/ml) no afecta la oxigenación arterial. Aun así, disminuciones mínimas del pH sanguíneo e incrementos graduales de los niveles de CO₂ arterial y frecuencia respiratoria seguidos de la administración de dexmedetomidina en dosis incrementales ⁽⁴⁷⁾. La ausencia de efectos adversos clínicamente significativos en la respiración se ha confirmado en diversos estudios en voluntarios sanos ⁽⁴⁹⁾ y pacientes ^(81, 29, 82, 83).

Se considera que la falta de efectos depresores respiratorios de la dexmedetomidina acortaría el tiempo necesario de ventilación mecánica. El tiempo de entubación se ha acortado en pacientes de terapia intensiva tratados con dexmedetomidina que en aquellos tratados con midazolam ^(52, 53), pero no se han observado diferencias en el número de días libres de ventilador comparado con lorazepam ⁽⁵¹⁾ y en el tiempo necesario para ventilación mecánica cuando se compara con propofol ⁽⁵³⁾.

Efectos simpaticolíticos y cardioprotectores: Los procedimientos quirúrgicos y de terapia intensiva provocan respuestas de estrés que pueden ser dañinos para el paciente. La dexmedetomidina posee potentes efectos simpaticolíticos demostrados con la reducción de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina en voluntarios sanos ^(71, 72, 47) y pacientes quirúrgicos ^(84, 85).

Se ha reportado que los agonistas de los adrenorreceptores α_2 (dexmedetomidina, clonidina y mivazerol) reducen la mortalidad y la isquemia miocárdica posterior a cirugías mayores en una revisión Cochrane ⁽⁸⁶⁾. Los efectos de los α_2 agonistas varían con el tipo de cirugía, y los resultados más importantes se han obtenido en cirugías vasculares, donde los α_2 agonistas reducen la mortalidad, mortalidad cardiaca y los infartos miocárdicos. Ya que los tres fármacos tienen diferente selectividad por los adrenorreceptores α_2 , es posible que las propiedades riesgo-beneficio no sean idénticas. La dexmedetomidina se ha usado en 11 de los 31 estudios incluidos, pero no se detectaron diferencias significativas entre los fármacos estudiados ⁽⁸⁶⁾. Un reciente meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados documento que la dexmedetomidina está asociada con una tendencia estadística insignificante hacia la mejora en la evolución cardiaca en cirugía no cardiaca. Sin embargo, los autores enfatizaron que las limitaciones del meta-análisis pudiera haber prevenido la detección de un posible efecto cardioprotector ⁽⁸⁷⁾.

Efectos gastrointestinales: Generalmente los agonistas α_2 presentan efectos inhibitorios del vaciado y la motilidad gástricas ⁽⁸⁸⁾. Cuando los agonistas α_2 se usan como premedicación, se obtiene como ventaja la disminución del flujo salival, aunque se ha considerado como efecto adverso en algunas otras publicaciones ⁽⁸⁹⁾. Los reportes previos han sugerido que la dexmedetomidina inhibe tanto el tránsito como el vaciado gástricos en ratas ^(90, 91). En un estudio previo, la dexmedetomidina no inhibió el vaciado gástrico de manera significativa comparado con propofol en pacientes de terapia intensiva ⁽⁹²⁾.

Otros efectos: Siendo un compuesto imidazólico, la dexmedetomidina tiene el potencial de presentar efectos inhibitorios en la síntesis de cortisol de manera similar al etomidato. Se ha demostrado en perros que la respuesta del cortisol a la ACTH es bloqueada 3 horas posteriores a un bolo de dexmedetomidina de 80mcg/kg⁽⁹³⁾. Sin embargo, el hipercortisolismo no ha sido un problema posterior a la administración de dosis clínicamente relevantes de dexmedetomidina en voluntarios sanos, pacientes quirúrgicos o pacientes que necesitan manejo en terapia intensiva^(71, 94, 96).

Los adrenerceptores α_2 están involucrados en la regulación de la homeostasis de glucosa en sangre, y se ha reportado que la dexmedetomidina disminuye los niveles de insulina y eleva los de glucosa en ratas⁽⁹⁵⁾. Se ha mostrado que los pacientes en terapia intensiva presentan una tendencia a tener bajas concentraciones de insulina⁽⁹⁶⁾ e hiperglicemia⁽⁵²⁾ posterior a la administración de dexmedetomidina. Sin embargo, tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia se mencionan como efectos adversos comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) en el resumen de las características del fármaco⁽³⁶⁾.

La clonidina se ha usado tradicionalmente para tratar el temblor postoperatorio⁽⁹⁷⁾. La dexmedetomidina parece tener la misma propiedad, ya que ha disminuido la incidencia de temblores posterior a manejo anestésico tanto regional como general^(98, 99) y ha sido usado para tratar el temblor durante eventos de hipotermia terapéutica⁽¹⁰⁰⁾. Como se ha sugerido en los efectos comunes conocidos de los agonistas α_2 la dexmedetomidina disminuye la presión intraocular durante cirugía oftálmica bajo anestesia local⁽¹⁰¹⁾.

Se ha mostrado en ratones que la clonidina y la dexmedetomidina protegen contra la nefropatía inducida por medio de contraste al preservar el flujo sanguíneo renal medular externo cuantificado usando sondas de flujo laser-Doppler⁽¹⁰²⁾. Adicionalmente, la dexmedetomidina inhibe la secreción de vasopresina, provocando diuresis acuosa en perros anestesiados, lo cual puede ser beneficio durante eventos isquémicos⁽¹⁰³⁾. Los efectos incrementales de la dexmedetomidina en el gasto urinario se han observado en toracotomías⁽¹⁰⁴⁾ y cirugías cardíacas⁽¹⁰⁵⁾, pero hasta ahora no se ha demostrado un beneficio renal clínico claro.

Usos terapéuticos de la dexmedetomidina

La dexmedetomidina está indicada para sedación de hasta 24 horas de pacientes intubados y ventilados mecánicamente en terapia intensiva y en algunos países para sedación de pacientes no intubados previo a o durante procedimientos médico-quirúrgicos. El instructivo del empaque para dichas autorizaciones establece que es recomendado iniciar una infusión de dexmedetomidina a 1mcg/kg por 10 minutos seguido de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7mcg/kg/hr para sedaciones en terapia intensiva y a 1mcg/kg por 10 minutos seguido de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1mcg/kg/hr para sedaciones en procedimientos⁽¹⁸⁾.

El uso de la dexmedetomidina en pacientes no intubados que requieren sedación para diversos procedimientos médico-quirúrgicos ha incluido, por ejemplo, cirugía laríngea⁽¹⁰⁶⁾, intubaciones por fibroscopia en paciente despierto⁽¹⁰⁷⁾, procedimientos dentales⁽¹⁰⁸⁾, procedimientos oftalmológicos⁽¹⁰⁹⁾, y endarterectomía carotídea⁽¹¹⁰⁾.

Además de su uso para indicaciones oficialmente aprobadas, el uso extraoficial de la dexmedetomidina ha sido bastante común. Tanto las dosis como la duración de las infusiones de dexmedetomidina se han extendido más allá de las determinadas oficialmente⁽⁷⁴⁾. En Europa, la Comisión Europea ha autorizado su uso para sedación en pacientes en terapia intensiva en rangos de dosis de 0.2 a 1.4 mcg/kg/hr, aunque no existen recomendaciones para dosis de carga⁽⁵³⁾. La duración de las infusiones no se ha restringido, sin embargo se ha enfatizado que no existe experiencia en el uso de la dexmedetomidina por más de 14 días⁽³⁶⁾.

La dexmedetomidina se ha usado en pacientes pediátricos en terapia intensiva también. La dosis usada ha excedido los límites oficiales de la misma manera que en los adultos: se ha infundido por varios días ^(111, 112) con dosis 3 veces mayores comparadas a las recomendadas ⁽¹¹¹⁾, y los pacientes más jóvenes teniendo 1 día de edad ⁽¹¹²⁾. Sin embargo, a pesar de la poca información publicada disponible, la dexmedetomidina aparenta ser segura en niños ^(111, 40, 112).

Ya que los agonistas α_2 teóricamente presentan muchos efectos favorables, el uso de la dexmedetomidina como un adyuvante anestésico también se ha estudiado. Se han observado resultados prometedores en neurocirugía donde se requiere participación activa del paciente en el transoperatorio (craneotomía con paciente despierto) ⁽¹¹³⁾, cirugía cardíaca ⁽⁸⁵⁾, y cirugía bariátrica ⁽¹¹⁴⁾.

La dexmedetomidina se ha usado en varios grupos de pacientes con respiración espontánea en la terapia intensiva. Las infusiones de dexmedetomidina han mostrado proveer de sedación efectiva durante soporte ventilatorio no invasivo con un incrementado índice de éxito ⁽¹¹⁵⁾. Parece ser que causa menos delirio que las benzodiacepinas ^(51, 58), y se ha usado exitosamente en el tratamiento del delirio y la agitación en pacientes no intubados en terapia intensiva. Adicionalmente, se ha usado en el tratamiento de los síntomas de supresión de opioides iatrogénico en pacientes críticos ⁽¹¹⁶⁾ y en síntomas de supresión alcohólica ⁽¹¹⁷⁾.

Se ha propuesto el uso de la dexmedetomidina en el tratamiento del delirio al final de la vida y como sedación terminal ⁽¹¹⁸⁾, en conjunto con el manejo del dolor refractario en escenarios de medicina paliativa ⁽¹¹⁹⁾.

El perfil de seguridad favorable de la dexmedetomidina, especialmente la falta de depresión respiratoria, ha permitido su uso en procedimientos radiológicos en niños. Para alcanzar el nivel de sedación deseado, se ha infundido dexmedetomidina en niños a altas dosis. Existen esquemas que permiten a los radiólogos y al personal de enfermería dar bolos repetidos de 3mcg/kg/hr en periodos de 10 minutos para alcanzar un 4 en la escala de sedación de Ramsay y posteriormente iniciar una infusión continua de 2mcg/kg/hr ⁽¹²⁰⁾. Aunque estas altas dosis se asocian con moderados decrementos en la frecuencia cardíaca y cambios moderados en la presión arterial, estos no se han asociado con secuelas ni efectos adversos ⁽¹²¹⁾.

La dexmedetomidina por vía intranasal ha demostrado ser una alternativa útil al midazolam oral como premedicación en niños ^(122, 123) y como un sedante prometedor en procedimientos dentales ⁽¹²⁴⁾. El tiempo en el que se establece la sedación posterior a la administración intranasal se ha reportado ocurre a los 45 minutos en voluntarios sanos con una biodisponibilidad media del 65% ^(125, 126) y a los 25 minutos en niños ⁽¹²⁷⁾. Adicionalmente, la dexmedetomidina por vía oral y bucal se han utilizado exitosamente para la premedicación en pacientes quirúrgicos ^(128, 129).

Las experiencias positivas en el manejo del dolor con clonidina han inspirado a los médicos a medir las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina. Su administración sistémica no provee de suficiente control del dolor como analgésico único, pero a través de mecanismos sinérgicos, juega una parte importante en la analgesia multimodal con la que los requerimientos de opioides y sus efectos adversos se reducen ⁽¹³⁰⁾. Existen resultados conflictivos en cuanto a la neurotoxicidad de la dexmedetomidina ^(131, 132, 133), pero existen reportes prometedores sobre el uso de la dexmedetomidina como un adyuvante en anestesia neuroaxial subaracnoidea ⁽¹³⁴⁾, peridural ⁽¹³⁵⁾, caudal ⁽¹³⁶⁾, y perineural ⁽¹³⁷⁾. Además, la dexmedetomidina se ha utilizado de manera intraarticular ⁽¹³⁸⁾ y como adyuvante en anestesia regional intravenosa ⁽¹³⁹⁾.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la dexmedetomidina son predecibles desde el punto de vista de los efectos comunes conocidos de los agonistas α_2 . De acuerdo a la información más reciente del fabricante, los efectos adversos más frecuentemente reportados son hipotensión, hipertensión y bradicardia, ocurriendo en 25%, 15% y 13% de los pacientes respectivamente (36). La bradicardia se ha asociado comúnmente con la dexmedetomidina en estudios aleatorizados doble ciego en pacientes en terapia intensiva, pero los pacientes con sedación a base de dexmedetomidina no han presentado hipotensión más que aquellos en sedación con midazolam o lorazepam^(51, 58). En un estudio reciente, se observa que no existe diferencia en la incidencia de la hipotensión entre pacientes con dexmedetomidina y aquellos con manejo estándar (propofol o midazolam)⁽⁵⁸⁾.

El efecto de la dosis de dexmedetomidina en la incidencia de hipotensión no es claro ya que los reportes que existen son conflictivos^(140, 54). La hipertensión se asocia comúnmente con las dosis de carga de dexmedetomidina⁽⁴⁸⁾.

En un cúmulo de datos de ensayos clínicos en terapia intensiva (3137 pacientes aleatorizados) bradicardia, hipotensión e hipertensión se muestran como muy comunes (1/10) e hiperglicemia, hipoglicemia, agitación, isquemia miocárdica o infarto, taquicardia, náusea, vómito, resequead de mucosas, síndrome de abstinencia e hipertermia se marcan como comunes (>1/100 a <1/10)⁽³⁶⁾.

Ansiedad preoperatoria

La ansiedad preoperatoria se describe como un estado desagradable de malestar o tensión que es secundaria a una enfermedad, hospitalización, anestesia, cirugía, o inclusive a lo desconocido⁽¹⁴¹⁾. La incidencia en adultos varía del 11 al 80%, y es dependiente del método de medición. La incidencia más alta fue reportada por psiquiatras que usaron un cuestionario psicológico validado⁽¹⁴²⁾, mientras que los reportes más bajos fueron estudios basados solamente en la impresión clínica⁽¹⁴³⁾.

Existen datos del efecto de la ansiedad y la preocupación sobre la frecuencia cardíaca, presión arterial y los cambios neuroendocrinológicos previos a la cirugía y en el período preoperatorio⁽¹⁴⁴⁾, así como los efectos sobre la recuperación, comportamiento, dolor y requerimientos de analgésicos en el período postoperatorio⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾.

Es importante la valoración del miedo y la ansiedad antes de una intervención, debido a sus efectos sobre la calidad anestésica y en las manifestaciones somáticas que el miedo puede producir en la experiencia anestésico-quirúrgica del paciente y en la práctica médica, observándose desórdenes intestinales, perturbaciones del sueño, palpitaciones, tensión muscular, entre otras⁽¹⁴⁸⁾.

El BAI, desarrollado originalmente por Beck y sus colaboradores en 1961, cuenta con más de 500 estudios publicados que avalan sus propiedades psicométricas en población clínica y no clínica, así como su uso transcultural en investigación (Beck & Steer, 1984; Mukhtar & Tian, 2008)⁽¹⁴⁹⁾.

El BAI-IA no sólo tiene capacidad para discriminar sino también es sensible (probabilidad de que detecte el trastorno cuando está presente) y específico (probabilidad de que descarte el trastorno cuando no está presente; Zweig & Campbell, 1993) a partir de diferentes puntos de corte, en general y por género. Los resultados indicaron que con el punto de corte tradicional (10 puntos) establecido por Beck et al., (1988), y adoptado por Jurado et al., (1998) para población mexicana, el BDI-IA discriminó entre población con y sin trastorno depresivo con una sensibilidad de .92 y una especificidad de .59., resultando así un instrumento suficientemente sensible pero poco

específico que tiende a sobrediagnosticar. Al examinar la curva ROC con los diferentes puntos de corte alternativos, se encontró que un valor de 14 puntos maximiza conjuntamente la sensibilidad del diagnóstico a .80 y la especificidad a .76, lo que haría preferible su uso. Según Burgueño, García-Bastos & González-Buitrago (1995), se debe desconfiar de instrumentos cuya sensibilidad y especificidad sean inferiores a .80^(150, 151).

Aunque la herramienta más usada para evaluar la ansiedad en todo el mundo es el cuestionario de Spielberger STAI (State-Trait Anxiety Inventory, 1983)⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾, es importante resaltar cuáles son las diferencias y semejanzas entre el BAI y el STAI, en particular, la subescala de Ansiedad Rasgo del STAI (STAI-R); y si el BAI podría ser un sustituto o un complemento del STAI-R en la evaluación de la ansiedad en el área de la psicología clínica y de la salud. Entre las semejanzas, algunas de las más evidentes son la brevedad de ambos instrumentos (20-21 ítems) y la obtención de índices semejantes y buenos o excelentes ($\geq .80$ o $\geq .85$; Prieto y Muñiz, 2000) de fiabilidad de consistencia interna. Entre las diferencias, las más notables tienen que ver con los constructos que pretenden medir; el contenido de sus ítems y los síntomas de ansiedad y depresión que evalúan dichos ítems; y sus capacidades para discriminar entre ansiedad y depresión. En concreto, el STAI-R fue construido para medir la ansiedad rasgo definida como “una relativamente estable propensión ansiosa por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras y a elevar, consecuentemente, su ansiedad estado” (Spielberger et al., 1982, p. 7), mientras que el BAI “se construyó para medir los síntomas de la ansiedad que apenas son compartidos con los de la depresión” (Beck y Steer, 2011, p. 10), es decir, mientras que el STAI-R fue desarrollado para evaluar un rasgo normal de personalidad, el BAI lo fue para evaluar conductas (cognitivas, emocionales, motoras o fisiológicas) anormales o patológicas de ansiedad (ansiedad clínica). Esta diferencia también se ve reflejada, de alguna manera, en sus instrucciones y en el formato de respuestas de sus ítems, puesto que el STAI-R pregunta sobre la frecuencia (casi nunca, a veces, a menudo o casi siempre) de ciertas conductas en la mayoría de las ocasiones, mientras que el BAI pregunta por el grado de molestia (nada, leve, moderado o grave) que le han ocasionado al individuo ciertas conductas anormales durante la última semana. No obstante, en la medida en que la ansiedad estado, conceptualizada como “un estado o condición emocional transitoria del organismo humano, que se caracteriza por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de tensión y aprensión, así como por una hiperactividad del sistema nervioso autónomo” (Spielberger et al., 1982, p. 7) puede alcanzar niveles de intensidad, frecuencia y disfuncionalidad anormales o patológicos (ansiedad clínica), el STAI-R podría detectar personas que presentan de forma estable tales niveles y, bajo este supuesto, ha sido utilizado en psicología clínica y de la salud.

Planteamiento del problema

¿Es adecuada la dosis de 0.5µg/kg dexmedetomidina vía intranasal como medicación preanestésica para el adecuado control de ansiedad preoperatoria en pacientes adultos programados para cirugía electiva en el periodo de Junio a Julio de 2014 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos?

Justificación

General: Se justifica el estudio en la necesidad de mejorar la calidad de la atención en el paciente que será sometido a procedimiento quirúrgico, logrando una disminución en la ansiedad preoperatoria a corto plazo así como un control de signos vitales durante su estancia en la sala preanestésica; e incluso una mejor calidad en el manejo anestésico y un mejor control del dolor postoperatorio.

Académica: Obtener el grado de médico especialista en anestesiología

Científica: La dexmedetomidina es un fármaco prometedor el cual posee un perfil farmacológico adecuado para su uso en pacientes quirúrgicos, incluso desde el preoperatorio; pensando en ello, consideramos su uso generalizado. El área pre quirúrgica tiene vital importancia para el control del paciente y, la posibilidad del uso de fármacos previo ingreso a quirófano. Existiendo diferentes vías “extraoficiales” de administración de la dexmedetomidina ya con estudios experimentales, es pertinente determinar la eficacia y seguridad del uso de las mismas para mejorar la calidad en la atención por parte de nuestro servicio hacia el paciente que está a punto de ser intervenido quirúrgicamente.

Hipótesis

Hipótesis general: El uso de dexmedetomidina intranasal a dosis de $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ es adecuado para el manejo de la ansiedad preoperatoria.

Hipótesis nula: El uso de dexmedetomidina intranasal a dosis de $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ no demuestra utilidad clínica alguna para el manejo de la ansiedad preoperatoria.

Hipótesis alterna:

1. El uso de dexmedetomidina intranasal a dosis de $1\mu\text{g}/\text{kg}$ es la que demuestra utilidad clínica alguna para el manejo de la ansiedad preoperatoria.

Objetivos

General: Determinar la dosis adecuada de dexmedetomidina intranasal para el control de ansiedad preoperatoria sin que se presenten efectos deletéreos en las constantes vitales en pacientes programados para realizarse procedimiento quirúrgico en el Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos en el periodo comprendido de Junio a Julio del 2014.

Específicos:

- Determinar ansiedad de estado en base al Inventario de ansiedad de Beck a los 0 y 30 minutos después de la administración de dexmedetomidina
- Determinar frecuencia cardiaca, presión arterial no invasiva y saturación de oxígeno en los siguientes periodos: 0, 10, 20 y 30 minutos posteriores a administración de dexmedetomidina
- Analizar cambios en signos vitales posterior a la administración de dexmedetomidina intranasal
- Valorar el grado de sedación a los 0, 15 y 30 minutos posteriores a la administración de dexmedetomidina

Metodología de estudio

Tipo de estudio: Estudio prospectivo, analítico y transversal

Área geográfica: Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos; México, Distrito Federal; Delegación Azcapotzalco.

Tiempo: Junio-Julio de 2014

Universo: Pacientes mayores de 18 años de edad con clasificación de la ASA I y II, programados para cirugía electiva de cualquier tipo en el periodo comprendido de Junio a Julio de 2014

Tamaño de la muestra: 80 pacientes

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Programados para cirugía electiva
3. Clasificación de ASA I a III
4. Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes pediátricos (<18 años)
2. Cirugía de urgencia
3. Clasificación de ASA IV-VI
4. Que no hayan aceptado participar en el estudio.
5. Historial de asma, alergia o hipersensibilidad a la dexmedetomidina
6. Alteraciones anatómicas de la vía respiratoria superior que imposibiliten administración de fármaco
7. Trastornos neurológicos, hematológicos, endócrinos, gastrointestinales o metabólicos

Criterios de eliminación:

1. Presencia de complicaciones durante estancia en área pre quirúrgica
2. Falta de tiempo para evaluación del paciente

Definición de variables

Variables independientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación	Unidad de medición
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Se expresa como un número entero de años	Cuantitativa discreta	Años
Genero	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres OMS: los roles socialmente construidos, comportamientos, actividades y atributos que una sociedad considera como apropiados para hombres y mujeres	Se agrupan a los individuos en base a las características que poseen	Cualitativa nominal	Masculino, femenino
ASA	La clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología es un instrumento utilizado para categorizar la condición física de los pacientes que serán sometidos a procedimiento quirúrgico y le otorga un porcentaje de mortalidad a cada uno	ASA I: Paciente sano (0.08%) ASA II: Paciente con enfermedad sistémica controlada sin daño a órgano blanco (0.47%) ASA III: Paciente con enfermedad sistémica que limita la actividad, con daño a órgano blanco pero no incapacitante (1.8%) ASA IV: Paciente con enfermedad incapacitante y	Cualitativa ordinal	ASA I ASA II ASA III ASA IV ASA V ASA VI

		que amenaza su vida (23.5%) ASA V: Paciente moribundo de quien no se espera sobreviva más de 24hrs con o sin cirugía (50.8%) ASA VI: Paciente con muerte cerebral, con potencial de ser donador de órganos		
Peso	Es una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto; equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local	La magnitud del peso de un objeto depende únicamente del campo gravitatorio local y de la masa del cuerpo.	Cuantitativa continua	Newtons, Kilogramos/fuerza
Estatura	Medida de una persona, de los pies a la cabeza	Se expresa en magnitudes escalares y se representa por un número	Cuantitativa continua	Metros

Variables dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Clasificación	Indicador
Control de ansiedad	La ansiedad es una reacción emocional normal necesaria para la supervivencia de los individuos y de nuestra especie. No obstante, las reacciones de ansiedad pueden	Será valorada por el Inventario de ansiedad de Beck, el cual consta de 21 ítems cada uno con una escala del 0 al 3 (nada=0, leve=1, moderada=2, severa=3), obteniendo una	Cualitativa ordinal	Puntos sumados de acuerdo a las respuestas del inventario. Para fines de este estudio importa únicamente discernir entre la presencia o ausencia de ansiedad, por lo

	alcanzar niveles excesivamente altos o pueden ser poco adaptativas en determinadas situaciones. En este caso la reacción deja de ser normal y se considera patológica.	suma total que fluctua entre los 0 y 63 puntos		que el punto de corte se considera por arriba de 13 puntos que, de acuerdo a Ambrosini, Metz, Bianchi, Rabinovich & Undie (1991), obtendremos una sensibilidad de .86, una especificidad de .82, y un poder predictivo positivo del 83% para ello: Con ansiedad (>14) Sin ansiedad (<14)
Sedación	Depresión de la consciencia inducida por fármacos en la cual, dependiendo del grado, se presentan modificaciones desde ansiolisis hasta modificaciones al	Escala de sedación de Ramsay	Cualitativa ordinal	Despierto: 1.- Con ansiedad, agitación, paciente inquieto 2.- Cooperador, orientado y tranquilo 3.- Somnoliento, responde a estímulos verbales normales Dormido: 4.- Respuesta rápida a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo 5.- Respuesta lenta a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo 6.- Ausencia de respuesta a

				ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo
Frecuencia cardiaca	Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Expresada en latidos por minuto	Cuantitativa discreta	lpm (latidos por minuto)
Saturación de Oxígeno	Capacidad de la hemoglobina de captar oxígeno	Expresada en porcentaje de saturación en relación a la captación del espectro luminoso rojo a través de oximetría de pulso	Cuantitativa discreta	% (porcentaje)
Presión arterial no invasiva	La presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales, dividida en 2 fases: Sistólica- Valor máximo de la presión arterial en sístole (contracción miocárdica). Diastólica- Valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole (distensibilidad de paredes arteriales).	Se expresa en valor numérico absoluto en milímetros de mercurio	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)

Diseño de estudio

Cálculo de la muestra: Se determina a conveniencia en base a que no contamos con manejo previo preoperatorio de fármacos para las indicaciones mencionadas previamente.

Instrumento de medición: Se usará la cédula de recolección de datos diseñada y presentada en el Anexo 1.

Descripción general del procedimiento para el estudio

Se revisan expedientes de los pacientes que serán sometidos a procedimiento quirúrgico en el hospital en el periodo comprendido de Junio a Julio de 2014, en base a los criterios de inclusión. Posteriormente se informa a pacientes seleccionados las características del estudio y lo que se pretende obtener. En caso de aceptar su inclusión al protocolo, se le da el consentimiento informado y aviso de privacidad para que lo lea cuidadosamente y firme de acuerdo; luego se muestra el inventario de Beck y se le explica de manera clara y específica la manera en que llenará dicho inventario. Se procederá a recolectar datos iniciales mediante cédula de registro de los pacientes y posteriormente en conjunto con personal médico y de enfermería se prepara una jeringa de 1ml con la dosis de dexmedetomidina a administrar sin saber la cantidad y solo se determina su grupo por una letra; se coloca a paciente en decúbito dorsal y se procede a administrar mediante la jeringa sin aguja la dosis determinada por grupo sin saber cantidad específica. Con apoyo de enfermería se registran constantes vitales a los 15 minutos y 30 minutos posteriores a la administración del fármaco y previo a su egreso del área pre quirúrgica se le pide al paciente que vuelva a contestar el inventario de Beck nuevamente aclarando las instrucciones de manera clara y específica y se registran los valores nuevamente en la cedula de registro con la cual ingresa a quirófano para, de esta manera, hacer del conocimiento del anesthesiólogo tratante la administración previa del fármaco. Posterior al término del procedimiento quirúrgico se procederá a recuperar la cédula de registro en conjunto con el consentimiento informado y una copia de la hoja de registro anestésico. Los datos serán recolectados y analizados en el programa SPSS para su análisis de resultados.

Consideraciones éticas

Dentro de las consideraciones éticas, nuestro estudio se apegó a las Declaraciones Internacionales de Investigación (Helsinki) así como a la Ley General de Salud en los Estados Unidos Mexicanos, tomando en cuenta el artículo 7mo Fracción VIII, Capítulo IX artículo 77Bis Fracción I, II, III IV, IX, X. artículo 77Bis38 Fracción V, VI, Artículo 100, 101 y 102, buscando ante todo el beneficio de los pacientes.

Artículo 77 bis 38.- Los beneficiarios del Sistema de Protección Social en Salud tendrán las siguientes obligaciones:

- V. Cumplir las recomendaciones, prescripciones, tratamiento o procedimiento general al que haya aceptado someterse;
- VI. Informarse acerca de los riesgos y alternativas de los procedimientos terapéuticos y quirúrgicos que se le indiquen o apliquen, así como de los procedimientos de consultas y quejas.

Artículo 100

La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación
- VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Recursos

Recursos humanos: Médicos anestesiólogos adscritos al servicio del hospital, médicos residentes, personal de enfermería adscrito al área pre quirúrgica.

Recursos materiales: Hojas blancas, jeringas de 1ml con aguja hipodérmica, computadora de escritorio y portátil, dispositivos USB, impresora, cartuchos de tinta de impresora, oficina, lápices, gomas, engrapadoras.

Recursos financieros: Los aporta el investigador

Fármacos: Precedex® (Dexmedetomidina) 100mcg/ml, presentación en vial de 2 mililitros aproximadamente un vial para 3 pacientes con un requerimiento mínimo de 35 viales, los cuales los aporta el investigador.

Cronograma de actividades

Cronograma de actividades								
Actividad a realizar	Mayo 2014	Junio 2014	Julio 2014	Ago. 2014	Sept. 2014	Oct. 2014	Nov. 2014	Dic. 2014
Estado del arte								
Diseño del protocolo								
Comité local								
Maniobras								
Recolección de datos								
Análisis de resultados								
Redacción manuscrito								
Divulgación								
Envío del manuscrito								
Trámites exámen de grado								

Resultados

Se obtuvieron 80 pacientes de los cuales el 38.8% eran del género femenino (31) y el 61.3% del género masculino (49), la media de edad era de 61.69 años \pm 12.16 años; en cuanto a valoración preanestésica, el porcentaje de pacientes ASA I fue de 10% (8), ASA II de 67.5% (54) y ASA III de 22.5% (18). La media de peso estuvo en 74.28kg \pm 9.38kg, la media de talla estuvo en 1.65m \pm 0.089m y la media de IMC 27.27kg/m² \pm 3.66kg/m²; se dividieron los grupos en base a la dosis administrada: Grupo A dosis de 0.75mcg/kg con 30 pacientes, Grupo B dosis de 0.5mcg/kg con 25 pacientes, Grupo C dosis de 1mcg/kg con 25 pacientes. Se valoró la escala de sedación de Ramsay al llegar al área pre quirúrgica, encontrando 12.75% de los pacientes Ramsay I (10) y 87.5% de los pacientes Ramsay II (70); y al salir de ella, encontrando al 100% de los pacientes con Ramsay II (80).

En cuanto a los signos vitales al ingreso de los pacientes (0 minutos), encontramos una media de la presión sistólica de 144mmHg \pm 22.69mmHg, así como una media de la presión diastólica de 77.59mmHg \pm 13.31mmHg, una media de frecuencia cardiaca de 71.44lpm \pm 13.44lpm, y una saturación parcial de oxígeno 93.38% \pm 2.82%.

En cuanto a los signos vitales a los 15 minutos, encontramos una media de la presión sistólica de 134.19mmHg \pm 20.98mmHg, así como una media de la presión diastólica de 72.68mmHg \pm 9.99mmHg, una media de frecuencia cardiaca de 69.89lpm \pm 10.51lpm, y una saturación parcial de oxígeno 92.85% \pm 3.72%.

En cuanto a los signos vitales a los 30 minutos, encontramos una media de la presión sistólica de 124.33mmHg \pm 17.54mmHg, así como una media de la presión diastólica de 69.76mmHg \pm 9.76mmHg, una media de frecuencia cardiaca de 66.9lpm \pm 14.3lpm, y una saturación parcial de oxígeno 93.66% \pm 3.15%.

Al valorar la ansiedad en base al inventario de Beck al ingreso al área pre quirúrgica, encontramos un porcentaje de pacientes con ansiedad determinada por $>$ 13 puntos de 71.3% (57) y aquellos sin ansiedad determinada por $<$ 13 puntos de 28.8% (23).

Al valorar la ansiedad en base al inventario de Beck previo al egreso del área pre quirúrgica, encontramos un porcentaje de pacientes con ansiedad determinada por $>$ 13 puntos de 0% (0) y aquellos sin ansiedad determinada por $<$ 13 puntos de 100% (80).

Se realiza prueba de Chi cuadrada de Pearson a los resultados de presencia de ansiedad al ingreso del paciente al área pre quirúrgica en relación a la dosis y se obtiene una significancia asintótica de 0.280 con una razón de verosimilitudes de 0.284. La prueba de Chi cuadrada de Pearson no pudo evaluarse con los valores de ansiedad previa al egreso del área pre quirúrgica en relación a la dosis puesto que se obtuvo una constante.

Se realiza prueba T de Student para las constantes vitales en relación a la dosis administrada, comparando Grupo B y Grupo A, obteniendo significancia importante con la frecuencia cardiaca a los 15 minutos (0.001) y 30 minutos (0.000); así como para la presión diastólica a los 30 minutos (0.000), en cuanto a la saturación parcial de oxígeno no se encontró significancia importante para los dos grupos.

Se realiza prueba T de Student para las constantes vitales en relación a la dosis administrada, comparando Grupo B y Grupo C, obteniendo significancia importante con la presión diastólica a los 30 minutos (0.000) y la frecuencia cardiaca a los 30 minutos (0.009) y en cuanto a la saturación parcial de oxígeno a los 30 minutos (0.000).

Discusión

Se encontraron diferencias significativas en los signos vitales obtenidos durante el estudio en comparación con el grupo de dosis más baja aunque se observó un margen de seguridad en las dosis administradas. Encontramos que para la dosis de 1mcg/kg en relación con la de 0.5mcg/kg existe mayor significancia en la presión diastólica, la frecuencia cardiaca y la saturación parcial de oxígeno a diferencia de la dosis de 0.75mcg/kg en relación con la de 0.5mcg/kg, donde únicamente encontramos significancia asintótica para la presión diastólica y la frecuencia cardiaca; esto indica que hay un margen de seguridad mayor con la dosis más baja del fármaco; además confirma la capacidad de esta vía parenteral no intravenosa para la administración adecuada del fármaco sin más efectos colaterales.

En relación a la ansiólisis no encontramos resultados estadísticos significativos ya que en base al inventario de Beck, todos los pacientes la presentaron sin excepción, lo cual sugiere realizar experimentación con dosis más bajas en base a este estudio.

De acuerdo a la valoración de sedación de Ramsay, no encontramos significancia estadística al final, puesto que todos mantuvieron el estado de consciencia sin llegar a la somnolencia (Ramsay II), aunque si pudimos observar que los pacientes en estado de consciencia Ramsay I, se les regulo dicho estado pasando a un Ramsay II, lo cual confirma los resultados del inventario de Beck.

Durante la realización del estudio se registraron 3 eventos adversos en el periodo postanestésico en la sala de recuperación, con una paciente la cual presento hipertensión (PANI 163/90mmHg) y dos pacientes que presentaron bradicardia (FC <50x'); siendo los 3 del grupo C (1mcg/kg). Durante la aplicación del medicamento, no se presentaron eventos adversos como irritación local, alergia, mareo y/o nausea, alteraciones cardiovasculares importantes, etc.

Limitaciones

Durante la realización del estudio se consideraron las siguientes limitaciones: No se pudo extender la muestra, lo que hubiera dado mayor significancia clínica para los resultados obtenidos; el medicamento tuvo que ser adquirido por el investigador, ya que no se considera fármaco importante por el personal administrativo del hospital y por ende ya no se contaba con él durante la realización del estudio; hubo conflictos de interés con médicos adscritos al administrar el fármaco; existen mejores herramientas para administración de fármacos intranasales las cuales aseguran una administración más adecuada y por ende una concentración plasmática menos errática y más elevada. La preparación del fármaco, si bien se ha descrito tiene penetración intranasal, no es la apropiada para dicha vía.

Conclusiones

La dexmedetomidina por vía intranasal se puede considerar como una alternativa a la administración de medicación ansiolítica preanestésica en el área pre quirúrgica por su amplio margen de seguridad, control de efectos adversos y por las características propias del fármaco.

La dexmedetomidina por vía intranasal a dosis de 0.5mcg/kg es la más adecuada para el control de la ansiedad preoperatoria porque presenta menos repercusiones hemodinámicas reflejadas en signos vitales.

Referencias Bibliográficas

1. Fredriksson R, Lagerstrom MC, Lundin LG, Schioth HB. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol* 2003; 63:1256-1272
2. Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J* 1999; 18:1723-1729
3. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Jr., Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994; 46:121-136
4. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153:586-600
5. Bylund DB. Alpha-2 adrenoceptor subtypes: are more better? *Br J Pharmacol* 2005; 144:159-160
6. Hieble JP. Subclassification and nomenclature of alpha- and beta-adrenoceptors. *Curr Top Med Chem* 2007; 7:129-134
7. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, Fremeau RT, Jr. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 21:133-149
8. Perälä M, Hirvonen H, Kalimo H, Ala-Uotila S, Regan JW, Akerman KE, Scheinin M. Differential expression of two alpha 2-adrenergic receptor subtype mRNAs in human tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 16:57-63
9. Peterhoff M, Sieg A, Brede M, Chao CM, Hein L, Ullrich S. Inhibition of insulin secretion via distinct signaling pathways in alpha2-adrenoceptor knockout mice. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:343-350
10. Chotani MA, Mitra S, Su BY, Flavahan S, Eid AH, Clark KR, Montague CR, Paris H, Handy DE, Flavahan NA. Regulation of alpha(2)-adrenoceptors in human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H59-67
11. Trendelenburg AU, Sutej I, Wahl CA, Molderings GJ, Rump LC, Starke K. A re-investigation of questionable subclassifications of presynaptic alpha2-autoreceptors: rat vena cava, rat atria, human kidney and guinea-pig urethra. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356:721-737
12. Galitzky J, Senard JM, Lafontan M, Stillings M, Montastruc JL, Berlan M. Identification of human platelet alpha 2-adrenoceptors with a new antagonist [3H]-RX821002, a 2-methoxy derivative of idazoxan. *Br J Pharmacol* 1990b; 100:862-866
13. Galitzky J, Larrouy D, Berlan M, Lafontan M. New tools for human fat cell alpha-2^a adrenoceptor characterization. Identification on membranes and on intact cells using the new antagonist [3H]RX821002. *J Pharmacol Exp Ther* 1990a; 252:312-319
14. Berkowitz DE, Price DT, Bello EA, Page SO, Schwinn DA. Localization of messenger RNA for three distinct alpha 2-adrenergic receptor subtypes in human tissues. Evidence for species heterogeneity and implications for human pharmacology. *Anesthesiology* 1994; 81:1235-1244
15. Muthig V, Gilsbach R, Haubold M, Philipp M, Ivacevic T, Gessler M, Hein L. Upregulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 contributes to angiogenesis defects in the placenta of alpha 2B-adrenoceptor deficient mice. *Circ Res* 2007; 101:682-691
16. Phillips JK, Vidovic M, Hill CE. Variation in mRNA expression of alpha-adrenergic, neurokinin and muscarinic receptors amongst four arteries of the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62:85-93

17. Nicholas AP, Pieribone V, Hokfelt T. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1993; 328:575-594
18. Hospira Inc. Precedex® [package insert]. Lake Forest (IL): Hospira Inc; 2008
19. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150:9-14
20. Jasper JR, Lesnick JD, Chang LK, Yamanishi SS, Chang TK, Hsu SA, Daunt DA, Bonhaus DW, Eglén RM. Ligand efficacy and potency at recombinant alpha2 adrenergic receptors: agonist-mediated [35S]GTPgammaS binding. *Biochem Pharmacol* 1998; 55:1035-1043
21. Peltonen JM, Pihlavisto M, Scheinin M. Subtypespecific stimulation of [35S]GTPgammaS binding by recombinant alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 355:275-279
22. Jansson CC, Pohjanoksa K, Lang J, Wurster S, Savola JM, Scheinin M. Alpha2-adrenoceptor agonists stimulate high-affinity GTPase activity in a receptor subtype-selective manner. *Eur J Pharmacol* 1999; 374:137-146
23. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L, Scheinin M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992b; 52:537-546
24. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydro-chloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993b; 78:813-820
25. Kivistö KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:345-349
26. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:691-693
27. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993a; 78:821-828
28. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 1997; 85:1136-1142
29. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88:669-675
30. Lin L, Guo X, Zhang MZ, Qu CJ, Sun Y, Bai J. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Chinese post-surgical intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:359-367
31. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14:9t
32. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; 93:1205-1209
33. Ji QC, Zhou JY, Gonzales RJ, Gage EM, El-Shourbagy TA. Simultaneous quantitation of dexmedetomidine and glucuronide metabolites (G-Dex-1 and G-Dex-2) in human plasma utilizing liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004; 18:1753-1760
34. Salonen JS. Tissue-specificity of hydroxylation and N-methylation of arylalkylimidazoles. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69:1-4

35. Hui YH, Marsh KC, Menacherry S. Analytical method development for the simultaneous quantitation of dexmedetomidine and three potential metabolites in plasma. *J Chromatogr A* 1997; 762:281-291
36. Orion Corporation. Dexdor® [summary of product characteristics]. Espoo, Finland: Orion Corporation; 2011^a
37. Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Schily M, Lerman J. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 2006; 105:1098-1110
38. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:419-424
39. Potts AL, Warman GR, Anderson BJ. Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Paediatr Anaesth* 2008; 18:722-730
40. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008; 100:697-700
41. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care—a pooled analysis. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:1119-1129
42. Dutta S, Lal R, Karol MD, Cohen T, Ebert T. Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 2000; 89:519-527
43. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* 1994; 14:4467-4480
44. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, Limbird LE. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94:9950-9955
45. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98:428-436t
46. Långsjö J, Kaskinoro K, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin H. Dexmedetomidine and propofol have differential initial site of action. *Euroanaesthesia* 2010. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:148
47. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-394
48. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54:1136-1142
49. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101:1066-1076
50. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87:684-690
51. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Effect of sedation with

- dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644-2653
52. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489-499
 53. European Medicines Agency E, EU. Assessment report Dexdor. 2011 [cited 18.11.2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002268/WC500115632.pdf
 54. Jones GM, Murphy CV, Gerlach AT, Goodman EM, Pell LJ. High-dose dexmedetomidine for sedation in the intensive care unit: an evaluation of clinical efficacy and safety. *Ann Pharmacother* 2011; 45:740-747
 55. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, Secchi R, Sutton J, Eglen RM. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122:1339-1344
 56. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* 1997; 17:7157-7165
 57. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, Young C, Keifer JC, Macleod D, Robertson KM, Wright DR, Moretti EW, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101:1077-1083
 58. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153-158
 59. Barletta JF, Miedema SL, Wiseman D, Heiser JC, McAllen KJ. Impact of dexmedetomidine on analgesic requirements in patients after cardiac surgery in a fast-track recovery room setting. *Pharmacotherapy* 2009; 29:1427-1432
 60. Coskuner I, Tekin M, Kati I, Yagmur C, Elcicek K. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:535-540
 61. Rutkowska K, Knapik P, Misiolek H. The effect of dexmedetomidine sedation on brachial plexus block in patients with end-stage renal disease. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:851-855
 62. Kaya FN, Yavascaoglu B, Turker G, Yildirim A, Gurbet A, Mogol EB, Ozcan B. Intravenous dexmedetomidine, but not midazolam, prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Can J Anaesth* 2010; 57:39-45
 63. Kohli U, Muszkat M, Sofowora GG, Harris PA, Friedman EA, Dupont WD, Scheinin M, Wood AJ, Stein CM, Kurnik D. Effects of variation in the human alpha2A- and alpha2C-adrenoceptor genes on cognitive tasks and pain perception. *Eur J Pain* 2010; 14:154-159
 64. Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br J Pharmacol* 1979; 67:207-215
 65. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1980; 32:337-362
 66. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 1992; 77:864-871

67. Toader E, Cividjian A, Quintin L. Recruitment of cardiac parasympathetic activity: effects of clonidine on cardiac vagal motoneurons, pressure lability, and cardiac baroreflex slope in rats. *Br J Anaesth* 2009; 102:322-330
68. Kurnik D, Muszkat M, Sofowora GG, Friedman EA, Dupont WD, Scheinin M, Wood AJ, Stein CM. Ethnic and genetic determinants of cardiovascular response to the selective alpha 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *Hypertension* 2008; 51:406-411
69. Kurnik D, Muszkat M, Li C, Sofowora GG, Friedman EA, Scheinin M, Wood AJ, Stein CM. Genetic variations in the alpha(2A)-adrenoceptor are associated with blood pressure response to the agonist dexmedetomidine. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4:179-187
70. Snapir A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, Tuunanen H, Hakala K, Scheinin H, Knuuti J, Scheinin M. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2006; 105:902-910
71. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamaki O, Scheinin H. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42
72. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77:1134-1142
73. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, Sarapohja T, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35:282-290
74. Guinter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67:1246-1253
75. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71:125-129
76. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isofluraneanesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70:624-630
77. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95:1052-1059
78. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 2004; 502:87-97
79. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, Cheng CR, Atwater BI, Minokadeh A, Pasco LC, Patel PM. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008; 108:225-232
80. Drummond JC, Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:336-341
81. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4:302-308
82. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18:29-41
83. Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, Grenier E, Arheart KL, Barron ME. A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic

- control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:233-237
84. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992a; 68:126-131
 85. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86:331-345
 86. Wijesundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha- 2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004126
 87. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008; 63:4-14
 88. Fülöp K, Zádori Z, Rónai AZ, Gyires K. Characterisation of alpha2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. *Eur J Pharmacol* 2005; 528:150-157
 89. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:160-165
 90. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997a; 78:301-307
 91. Asai T, Mapleson WW, Power I. Interactive effect of morphine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1998; 80:63-67
 92. Memis D, Dokmeci D, Karamanlioglu B, Turan A, Ture M. A comparison of the effect on gastric emptying of propofol or dexmedetomidine in critically ill patients: preliminary study. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:700-704
 93. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73:204-208
 94. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75:932-939
 95. Fagerholm V, Gronroos T, Marjamaki P, Viljanen T, Scheinin M, Haaparanta M. Altered glucose homeostasis in alpha2A-adrenoceptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 2004; 505:243-252
 96. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86:650-656
 97. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2002; 94:453-460
 98. Elvan EG, Oc B, Uzun S, Karabulut E, Coskun F, Aypar U. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:357-364
 99. Usta B, Gozdemir M, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Yaldiz A. Dexmedetomidine for the prevention of shivering during spinal anesthesia. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:1187-1191
 100. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, Fernandez L, Carpenter AM, Lesch C, Gilmore E, Malhotra R, Mayer SA, Lee K, Claassen J, Schmidt JM, Badjatia N. Prevention of shivering

- during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care* 2011; 14:389-394
101. Abdalla MI, Al Mansouri F, Bener A. Dexmedetomidine during local anesthesia. *J Anesth* 2006; 20:54-56
 102. Billings FTt, Chen SW, Kim M, Park SW, Song JH, Wang S, Herman J, D'Agati V, Lee HT. Alpha2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F741-748
 103. Villela NR, do Nascimento Junior P, de Carvalho LR, Teixeira A. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55:429-440
 104. Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, Wagener G, Playford HR, Sladen RN. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18:422-426
 105. Leino K, Hynynen M, Jalonen J, Salmenpera M, Scheinin H, Aantaa R. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 2011; 11:9
 106. Jense RJ, Souter K, Davies J, Romig C, Panneerselvam A, Maronian N. Dexmedetomidine sedation for laryngeal framework surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:659-664
 107. Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, Lu DV, Wang HM, Lu IC. A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol targetcontrolled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. *Anaesthesia* 2010; 65:254-259
 108. Ustun Y, Gunduz M, Erdogan O, Benlidayi ME. Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1353-1358
 109. Ayoglu H, Altunkaya H, Ozer Y, Yapakci O, Ozkocak I, Oz O, Alpay A, Ugurbas SH. Dexmedetomidine sedation during cataract surgery under regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 99:448
 110. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:668-675
 111. Carroll CL, Krieger D, Campbell M, Fisher DG, Comeau LL, Zucker AR. Use of dexmedetomidine for sedation of children hospitalized in the intensive care unit. *J Hosp Med* 2008; 3:142-147
 112. Bejian S, Valasek C, Nigro JJ, Cleveland DC, Willis BC. Prolonged use of dexmedetomidine in the paediatric cardiothoracic intensive care unit. *Cardiol Young* 2009; 19:98-104
 113. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:20-25
 114. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, Skrivanek G, Macaluso A, Shah M, Provost DA. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg* 2008; 106:1741-1748
 115. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008; 107:167-170
 116. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1506-1511

117. Stern TA, Gross AF, Stern TW, Nejad SH, Maldonado JR. Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: "old wine in new bottles" or "new wine in old bottles". *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12:
118. Prommer E. Dexmedetomidine: Does it Have Potential in Palliative Medicine? *Am J Hosp Palliat Care* 2010;
119. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, Bobb B, Smith TJ. Dexmedetomidine: exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24:384-386
120. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:516-523
121. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, Robson CD, Carrier M, Hickey PR, Dinardo JA. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2008; 18:403-411
122. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008; 106:1715-1721
123. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, Aarsland A, McRae L, Benham T. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res* 2009; 30:599-605
124. Cheung CW, Ng KF, Liu J, Yuen MY, Ho MH, Irwin MG. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 107:430-437
125. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LH. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007; 105:374-380
126. Iriola T; OBSERVATIONS ON THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DEXMEDETOMIDINE: Clinical Studies on Healthy Volunteers and Intensive Care Patients; *Acta Med Odont* 2012.
127. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yao TJ, Wong GL, Yuen MK. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia* 2010;
128. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:932-938
129. Sakurai Y, Obata T, Odaka A, Terui K, Tamura M, Miyao H. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth* 2010; 24:49-53
130. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ, Fan SZ. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2009; 102:117-122
131. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* 2008; 109:502-511
132. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal nociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009; 111:1111-1119

133. Konakci S, Adanir T, Yilmaz G, Rezanko T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:403-409
134. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, Bulbul M, Baraka AS. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:222-227
135. Elhakim M, Abdelhamid D, Abdelfattach H, Magdy H, Elsayed A, Elshafei M. Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after onelung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:703-709
136. El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2009; 103:268-274
137. Esmaglu A, Yegenoglu F, Akin A, Turk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010; 111:1548-1551
138. Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA, Siddiqui AK, Al-Ghamdi AM, Shafi MA, El-Saleh AR. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101:395-399
139. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:835-840
140. Devabhakthuni S, Pajoumand M, Williams C, Kufera JA, Watson K, Stein DM. Evaluation of Dexmedetomidine: Safety and Clinical Outcomes in Critically Ill Trauma Patients. *J Trauma* 2011; 71:1164-1171
141. Ramsay MAE. A survey of pre-operative fear. *Anaesthesia* 1972;27:396-402.
142. Codman H, Hornick E, Kritchman M, Terestman N. Emotional reactions of surgical patients to hospitalization, anesthesia and surgery. *Am J Surg* 1958;96:646-53.
143. Wallace LM. Psychological preparation as a method of reducing the stress of surgery. *J Human Stress* 1984;10:62-77.
144. Czeisler CA, Ede MC, Regestein QR, et al. Episodic 24-hour cortisol secretory patterns in patients awaiting elective cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:273-83.
145. Johnston M. Pre-operative emotional states and postoperative recovery. *Psychosom Med* 1986;15:1-22.
146. Wallace LM. Trait anxiety as a predictor of adjustment to and recovery from surgery. *Br J Clin Psychol* 1987;15:1-22.
147. Maranets I, Kain ZN. Preoperative Anxiety and Intraoperative Anesthetic Requirements. *Anesth Analg* 1999;89:1346.
148. De la Paz-Estrada C, Prego-Beltrán C, Barzaga-Hernández E. Miedo y ansiedad a la anestesia en pacientes sometidos a cirugía. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006;29:159-162.
149. Beck, A., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety. Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
150. Robles, R., Varela, R., Jurado, S., & Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: Propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18, 211-218.
151. Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 21, 26-31.

Anexos

Anexo 1: tablas y gráficas

1. Tabla de datos de variables: Edad, peso, talla, IMC

		Estadísticos			
		Edad del paciente	En kg	En m	En kg/m2
N	Válidos	80	80	80	80
	Perdidos	0	0	0	0
Media		61.69	74.28	1.6541	27.277
Desv. típ.		12.159	9.381	.08941	3.6648
Percentiles	25	49.00	68.00	1.5800	26.100
	50	66.00	73.00	1.6800	26.900
	75	73.00	80.00	1.7375	29.100

2. Tabla de signos vitales

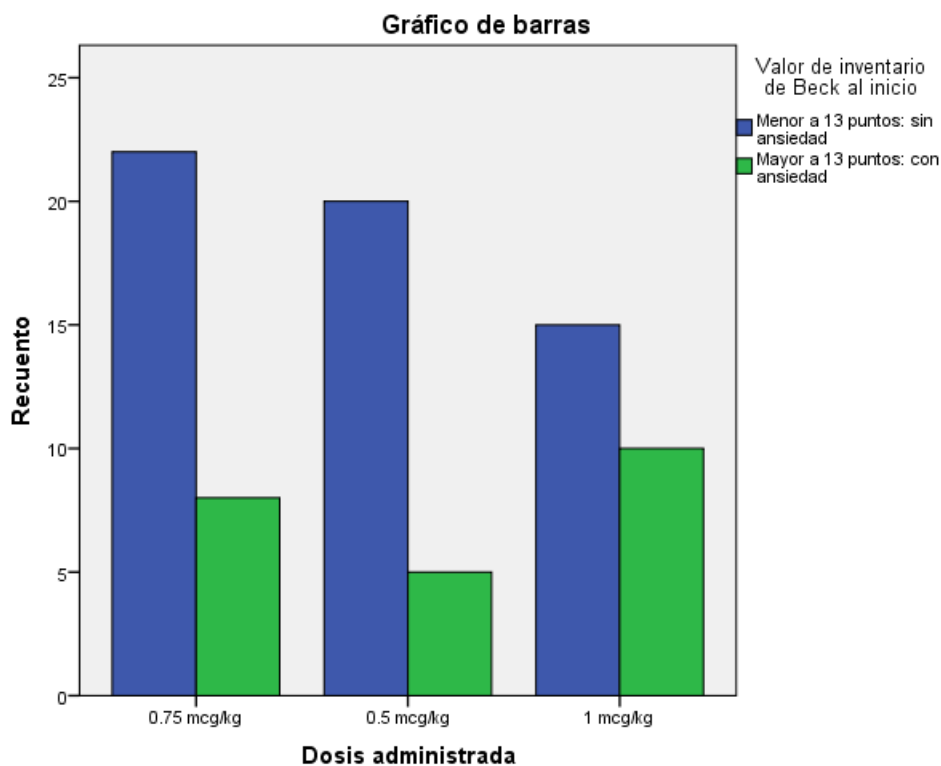
		Estadísticos											
		Presión sistólica a 0 minutos	Presión sistólica a 15 minutos	Presión sistólica a 30 minutos	Presión diastólica a 0 minutos	Presión diastólica a 15 minutos	Presión diastólica a 30 minutos	Frecuencia cardiaca a 0 minutos	Frecuencia cardiaca a 15 minutos	Frecuencia cardiaca a 30 minutos	Saturación parcial de oxígeno a 0 minutos	Saturación parcial de oxígeno a 15 minutos	Saturación parcial de oxígeno a 30 minutos
N	Válidos	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media		144.78	134.19	124.33	77.59	72.68	69.76	71.44	69.89	66.90	93.38	92.85	93.66
Desv. típ.		22.695	20.982	17.549	13.317	9.991	9.761	13.442	10.518	14.302	2.826	3.722	3.158

3. Tabla de Prueba T para comparar Grupos B y C

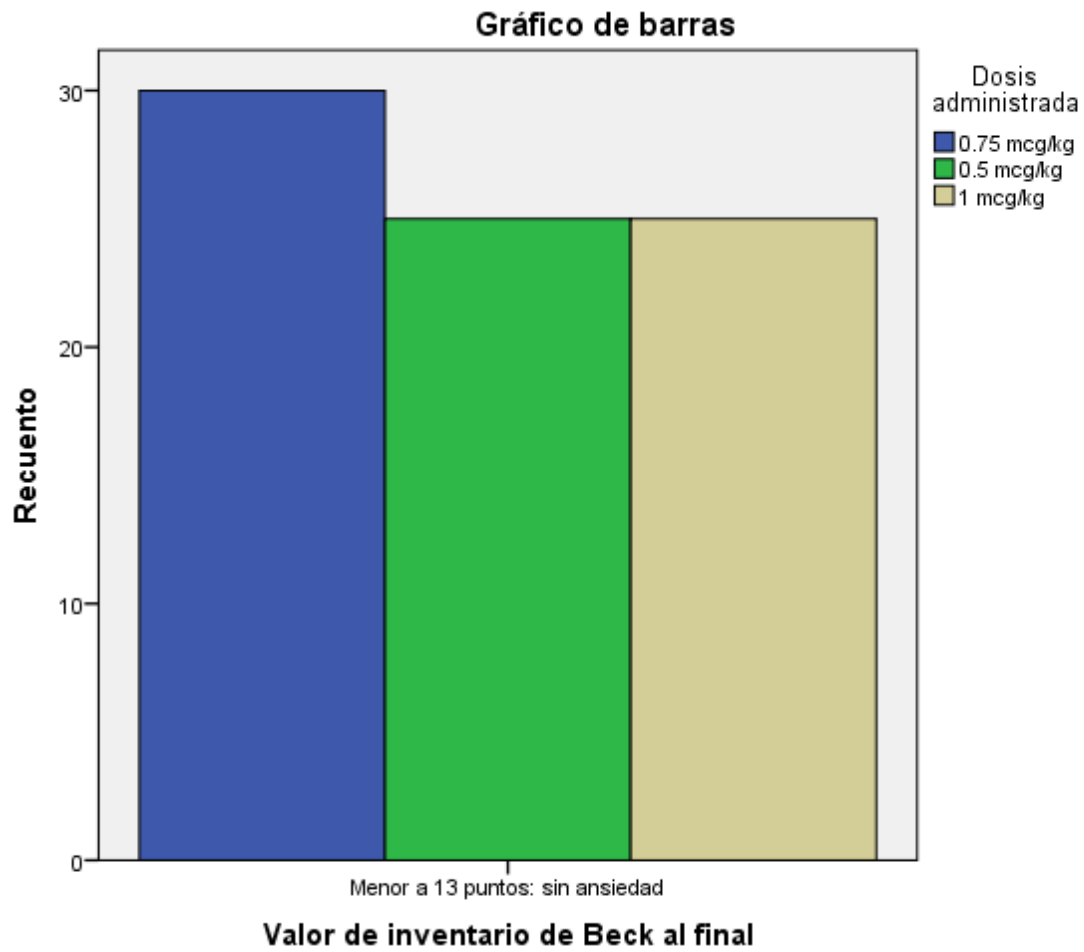
Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Presión sistólica a 0 minutos	Se han asumido varianzas iguales	7.462	.009	2.843	48	.007	18.000	6.331	5.270	30.730
	No se han asumido varianzas iguales			2.843	40.081	.007	18.000	6.331	5.205	30.795
Presión sistólica a 15 minutos	Se han asumido varianzas iguales	.041	.841	1.614	48	.113	9.800	6.071	-2.407	22.007
	No se han asumido varianzas iguales			1.614	47.891	.113	9.800	6.071	-2.407	22.007
Presión sistólica a 30 minutos	Se han asumido varianzas iguales	5.369	.025	4.867	48	.000	22.000	4.521	12.911	31.089
	No se han asumido varianzas iguales			4.867	34.906	.000	22.000	4.521	12.822	31.178
Presión diastólica a 0 minutos	Se han asumido varianzas iguales	.511	.478	1.352	48	.183	5.400	3.995	-2.632	13.432
	No se han asumido varianzas iguales			1.352	44.552	.183	5.400	3.995	-2.649	13.449
Presión diastólica a 15 minutos	Se han asumido varianzas iguales	6.212	.016	.000	48	1.000	.000	2.623	-5.274	5.274
	No se han asumido varianzas iguales			.000	42.136	1.000	.000	2.623	-5.293	5.293
Presión diastólica a 30 minutos	Se han asumido varianzas iguales	14.080	.000	5.665	48	.000	11.000	1.942	7.096	14.904
	No se han asumido varianzas iguales			5.665	37.321	.000	11.000	1.942	7.067	14.933
Frecuencia cardiaca a 0 minutos	Se han asumido varianzas iguales	23.018	.000	-.396	48	.694	-1.400	3.532	-8.502	5.702
	No se han asumido varianzas iguales			-.396	39.446	.694	-1.400	3.532	-8.542	5.742
Frecuencia cardiaca a 15 minutos	Se han asumido varianzas iguales	.395	.533	-.133	48	.895	-.200	1.507	-3.229	2.829
	No se han asumido varianzas iguales			-.133	46.885	.895	-.200	1.507	-3.231	2.831
Frecuencia cardiaca a 30 minutos	Se han asumido varianzas iguales	7.498	.009	3.258	48	.002	9.600	2.946	3.676	15.524
	No se han asumido varianzas iguales			3.258	34.011	.003	9.600	2.946	3.613	15.587

5. Grafica de Inventario de Beck previa dosis



6. Grafica de Inventario de Beck por dosis



Cedula de recolección de datos

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Ficha: _____

Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC: _____ kg/m² ASA: _____

Antecedentes de importancia: _____

Alergias: _____

Dosis: _____

Signos vitales

Signo vital	0 min	15 min	30 min
Frecuencia Cardiaca	x'	x'	x'
Presión arterial	mmHg	mmHg	mmHg
Saturación de O ₂	%	%	%

Escala sedación Ramsay

I	F	G	Descripción
		I	Despierto, ansioso, agitado, intranquilo o ambos
		II	Despierto, cooperador, orientado, tranquilo
		III	Despierto, que responde a órdenes solamente
		IV	Dormido, pero responde inmediatamente a estímulos táctiles o verbales intensos
		V	Dormido, con respuesta lenta táctil o verbal intensa
		VI	Dormido, no responde a estímulos

INVENTARIO DE BECK

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

		Nada	Leve	Moderado	Severo
1	Torpe o entumecido				
2	Acalorado				
3	Con temblor en las piernas				
4	Incapaz de relajarse				
5	Con temor a que ocurra lo peor				
6	Mareado, o que se le va la cabeza				
7	Con latidos del corazón fuertes y acelerados				
8	Inestable				
9	Atemorizado o asustado				
10	Nervioso				
11	Con sensación de bloqueo				
12	Con temblores en las manos				
13	Inquieto, inseguro				
14	Con miedo a perder el control				
15	Con sensación de ahogo				
16	Con temor a morir				
17	Con miedo				
18	Con problemas digestivos				
19	Con desvanecimientos				
20	Con rubor facial				
21	Con sudoraciones				

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INGRESO AL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
“Dosis óptima de dexmedetomidina por vía intranasal para el manejo de ansiedad preoperatoria
en pacientes para cirugía electiva”**

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

Ficha: _____

Se le solicita a Usted que tome parte en un estudio de investigación. Antes de decidir es importante que Usted entienda por qué se está realizando la investigación, lo que involucra y los posibles beneficios, riesgos y complicaciones. Por favor tome su tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente y, si lo desea, discútalos con sus familiares y médico. Por favor, no dude en consultar a su médico si tiene alguna pregunta.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito es evaluar el control de ansiedad previo a la realización de su cirugía con el uso de un medicamento vía intranasal. Habrá 60 pacientes en total que como Usted recibirán el tratamiento.

¿Tengo que tomar parte del estudio?

Su participación en el estudio es voluntaria. Si usted decide tomar parte, se le dará este Consentimiento Informado Escrito para que lo firme antes de unirse al estudio. Usted es libre de retirarse en cualquier momento por cualquier razón. Usted puede ser también retirado si no sigue las instrucciones que le hayan sido explicadas por su médico. Si Usted no quiere tomar parte en el estudio, se realizarán los procedimientos ya de acuerdo a los parámetros de calidad.

¿Qué me ocurrirá si decido tomar parte?

Usted contestará un cuestionario de ansiedad en un tiempo promedio de 5 minutos y responderá preguntas dirigidas a su estado de salud. Durante el estudio se le monitoreará el grado de sedación, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y la presión arterial no invasiva.

Tratamiento:

Se administrará dexmedetomidina a dosis de 0.5, 0.75 o 1µg por vía intranasal, la cual ha demostrado seguridad y eficacia incluso en pacientes que se encuentran en Terapia Intensiva.

¿Qué tengo que hacer?

Usted tiene que contestar un cuestionario.

Es importante que le diga Usted a su médico/enfermera sobre cualquier otro medicamento que esté tomando antes y durante el estudio.

Para mujeres: si Usted está embarazada, deberá decírselo a su médico inmediatamente.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales, los riesgos y las molestias de tomar parte en el estudio?

En la literatura se reportan eventos adversos leves como disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial, así como de disminución de la motilidad del intestino transitoria. No han sido reportados eventos adversos serios. Se le invitará a informar cualquier evento adverso el cual será consignado.

¿Cuáles son los posibles beneficios de tomar parte en el estudio?

La ansiedad es un factor muy frecuente que puede tener efecto sobre los requerimientos de medicamentos anestésicos durante los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos, así como es factor importante en el adecuado manejo del dolor postoperatorio y la regulación de constantes vitales durante el evento quirúrgico

Es importante la valoración del miedo y la ansiedad antes de una intervención, ya que éstos tienen efectos sobre la calidad anestésica y en las manifestaciones somáticas que el miedo puede producir en la experiencia anestésico-quirúrgica del paciente y en la práctica médica, observándose desórdenes intestinales, perturbaciones del sueño, palpitations, tensión muscular, entre otras.

¿La información recolectada será confidencial?

Si Usted acepta tomar parte del estudio, cualquiera de sus registros médicos será inspeccionado por las Autoridades Regulatorias y/o el Comité de Ética para revisar que el estudio se esté llevando correctamente. Esto se hará sin violar la confidencialidad del estudio. Esto sólo puede llevarse a cabo con su permiso y, al firmar la forma de consentimiento informado por escrito. La información recolectada será guardada en una computadora pero sin incluir su nombre. Se le asignará un número de paciente y toda la información está ligada a esos números. Solamente su médico y la enfermera sabrán la información que se relaciona con Usted. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

¿Cuáles son los costos de participar en el estudio?

Participar en este estudio no incrementará el costo para Usted.

Yo, _____ bajo protesta de decir verdad declaro que he leído y entendido toda la información que me han brindado sobre mi participación en este estudio y me ha sido dada la oportunidad de discutirla y de plantear mis cuestionamientos. Conozco que mi diagnóstico clínico es de _____, que requiere manejo quirúrgico y que, por tal motivo, puedo estar sometido a episodios de ansiedad preoperatoria y puedo requerir medicación previa a dicho evento quirúrgico. Entiendo que todo acto médico de diagnóstico o de tratamiento puede ocasionar una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias que incluyen cierto riesgo de muerte y que puede requerir de tratamientos complementarios médicos. Así mismo declaro que todas las preguntas han sido contestadas a mi satisfacción y voluntariamente estoy de acuerdo en tomar parte del estudio. Autorizo la liberación de mis registros médicos a las Autoridades Regulatorias y al Comité Independiente de Ética. Entiendo que la información que proporciono será procesada y analizada según se requiera para este estudio clínico y de acuerdo con la Ley de Protección a la Información.

Nombre y Firma de Paciente

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de Médico Investigador

Nombre y firma de testigo