

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**MANEJO DE LA DEXMETOMIDINA PARA SEDACIÓN EN
PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA ADULTOS POSOPERADOS
DE LAPAROTOMIA EXPLORADORA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA DRA. PÉREZ
CAMARENA ANA LIDIA, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO,**

ASESOR DE TESIS: DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA

NUMERO DE REGISTRO: 366 2014



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALA
COORDINADOR DE CAPADESI.

DR. GUILIBARDO PATIÑO
CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE
RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN.

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA.
PROFESOR TITULAR.

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA.
ASESOR DE TESIS.

AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento a Dios, porque sin el nada sería posible.

A mis padres, Raquel Camarena Cresenciana, un especial agradecimiento porque aún a pesar de todos los obstáculos en su vida, sigue aun a mi lado y viviendo día a día. A mi padre Ricardo Pérez Aguilar por ser mi mejor amigo y por todo el apoyo desde el inicio de mi carrera por la vida.

A mis hermanas (Lic. Leticia y Lic. Erika Marlen Pérez Camarena) por ser mis mejores amigas, por ser incondicionales en los peores y mejores momentos que hemos vivido juntas.

Dr. Edgard Chávez Hinojosa, adscrito del servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, por la amistad incondicionalmente brindada y por todo el apoyo y los consejos, tanto en mi especialidad troncal Anestesiología, pero principalmente en Terapia Intensiva Adultos, con mucho cariño y amor mi especial agradecimiento, excelente amigo, deseando perdure por siempre.

Dra. Cecilia Galván González adscrita al servicio de Anestesiología Hospital Lic. Adolfo López Mateos, por todo su apoyo y consejos, por la amistad brindada.

Y por supuesto sin dejar de mencionar a mis adscritos del servicio del de Terapia Intensiva Adultos por las enseñanzas impartidas durante mis estancia en la unidad. Gracias por todo.

Tabla de contenido

RESUMEN	6
SUMARY	8
INTRODUCCIÓN.	10
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS	29
GRAFICAS:	31
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES:.....	40
BIBLIOGRAFIA	44

MANEJO DE LA DEXMEDETOMIDINA COMO SEDACIÓN EN PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA ADULTOS POSOPERADOS DE LAPAROTOMIA EXPLORADORA.

RESUMEN

El uso eficaz de los agentes sedativos-hipnóticos y analgésicos es algo que forma parte de la comodidad y de la seguridad del paciente. La elección del agente o su combinación apropiada, es fundamental para aliviar los estímulos nocivos, el estrés y la ansiedad, al mismo tiempo en que minimiza el riesgo de eventos adversos.

La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas¹, Suministra una “sedación conciente” única (los pacientes parecen que están dormidos, pero se despiertan de inmediato), sin depresión respiratoria. Esa sustancia reduce el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC), de forma dependiente de la dosificación y posee efectos analgésicos mucho mejor descritos como limitador de opioide.

MATERIAL Y METODOS: se estudio 53 pacientes del servicio de Terapia intensiva Adultos del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, posoperados de laparotomía exploradora, que fueron manejados con sedo-analgesia base de dexmedetomidina (precedex), desde el ingreso a la unidad, reportando uso de analgésicos tipo opioide (tramadol) y AINES, con la finalidad de observar dosis empleadas, además de evaluar estado de sedación de los pacientes y reportar la relación existente con el uso de dexmedetomidina.

RESULTADOS:

Se incluyeron 53 pacientes postoperados de abdomen, Se observó que el 56.6% (30 pacientes) tuvo una dosis de tramadol <200mg dl/día y el 43.4% una dosis mayor. Con respecto al grado de sedación con escala RASS se encontró que el 56.6% de los pacientes se encontraban con un estado de sedación cero, es decir, estaban alerta y calmados. Al 71.7% se le administró un sólo AINE y al resto más de uno, se observó que el consumo de más de un AINE fue mayor en los hombres (32%).

CONCLUSIONES:

En base a este protocolo, y lo observado en él, se concluye que el uso de dexmedetomidina en el área de medicina crítica adultos, es recomendable en paciente en los que se desea un estado de sedación consiente, con las ventajas de disminuir las dosis administradas de tramadol y AINES en los pacientes manejados con dexmedetomidina a dosis de 0.2 a 0.7 mcg kg hr.

Palabras clave

Dexmedetomidina, dolor, sedación, analgesia.

MANAGEMENT AS DEXMEDETOMIDINE SEDATION INTENSIVE CARE PATIENTS FOR ADULTS LAPAROTOMY PATIENTS VISITED AFTER SURGERY.

SUMMARY.

Effective use of the sedative-hypnotic and analgesic agents is something that is part of the comfort and safety of the patient. The choice of agent or appropriate combination, it is essential to alleviate the harmful stimuli, stress and anxiety at the same time minimizing the risk of adverse events. Dexmedetomidine is a potent and high coach adrenoceptor agonist α -2 with sympatholytic, sedative, amnesic and analgésicas¹, Provides a unique "conscious sedation" (patients look like they are asleep, but wake up immediately), without depression respiratory. This substance reduces sympathetic outflow from the central nervous system (CNS), in dosage dependent manner has analgesic effects and better described as opioid limiter.

MATERIAL AND METHODS: 53 patients from the Intensive Care Adult Lic. Hospital study Adolfo Lopez Mateos, patients visited after surgery for laparotomy, which were managed with sedo-analgesia basis of dexmedetomidine (Precedex) from admission to the unit, reporting use like opioid analgesics (tramadol) and NSAIDs, in order to observe doses, in addition to assessing sedation status report from patients and the relationship with the use of dexmedetomidine.

RESULTS:

53 abdominal postoperative patients were included, was observed that 56.6% (30 patients) had a dose of tramadol <dl 200mg / day and 43.4% greater dose. Regarding the degree of sedation scale RASS found that 56.6% of patients were in a state of sedation zero, ie, were alert and calm. At 71.7% were given either a single NSAID and the rest more than one, it was observed that the consumption of more than one NSAID was higher in men (32%).

CONCLUSIONS:

Based on this protocol, and observed in it, it is concluded that the use of dexmedetomidine in the area of medicine criticizes adults, is recommended for the patient in a state of conscious sedation is desired, with the advantages of lower doses administered tramadol and NSAIDs in patients managed with dose

Key words: dexmedetomidine, pain, analgesic, sedation.

INTRODUCCIÓN.

El confort y la seguridad se encuentran dentro de los objetivos principales en el manejo de los pacientes de terapia intensiva, por lo que otorgar una apropiada sedación y analgesia son componentes esenciales del manejo.

El uso a largo plazo de benzodiazepinas prolonga la estancia intrahospitalaria, retardando la extubación de aquellos pacientes en ventilación mecánica, incrementando la necesidad de traqueostomía, por lo que no son los sedantes ideales¹.

Los fármacos que en la actualidad utilizamos en las unidades de cuidados críticos para sedar a los pacientes, estén o no en ventilación mecánica, son los agonistas del receptor ácido γ -aminobutírico (GABA), como el propofol y las benzodiazepinas (dentro de éstas el más utilizado es el midazolam). Se han realizado estudios comparando resultados entre ambos tipo de sedantes, pero son escasos los estudios comparando los efectos sedantes con otras familias de fármacos.

La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas¹, Suministra una “sedación conciente” única (los pacientes parecen que están dormidos, pero se despiertan de inmediato), sin depresión respiratoria⁴. Esa sustancia reduce el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC), de forma dependiente de la dosificación y posee efectos analgésicos mucho mejor descritos como limitador de opioide.

Desde principios de los años 70, los agonistas de los receptores α_2 se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquéllos con síntomas causados por la suspensión de drogas o alcohol. En el tratamiento de pacientes quirúrgicos y con dolor crónico los agonistas α_2 producen diversas respuestas, incluyendo analgesia, ansiólisis, sedación y simpaticólisis⁵.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas α_2 como la clonidina epidural para el manejo del dolor perioperatorio y la dexmedetomidina para uso como analgésico sedante en el lasa unidades de terapia intensiva².

La dexmedetomidina (Precedex) es un compuesto imidazol, que produce sus efectos clínicos después de unirse a los receptores α_2 -adrenérgicos.

Agonistas de los adrenoceptores α -2

Los receptores adrenérgicos α -2 (o adrenoceptores), son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas- G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares: mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos³. El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres α -2 isoreceptores: α -2a, α -2b y α -2c, que se ligan a agonistas y antagonistas α -2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70% a 75%. Los adrenoceptores α -2 estuvieron involucrados en varias funciones fisiológicas.

Los subtipos de receptor α -2 específicos median los diversos efectos farmacodinámicos de la dexmedetomidina. Por ejemplo, el agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpatólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal. La inhibición de la liberación de norepinefrina parece estar también afectada por los tres subtipos de receptor α -2⁵.

Esos receptores parecen tener locales de acción presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. De hecho, los receptores adrenérgicos α -2 se encontraron en las plaquetas y en varios órganos, como el hígado, el páncreas, el riñón y el ojo, y en el sistema nervioso central y periférico, en ganglios autónomos y locales presinápticos y postsinápticos¹.

Las respuestas fisiológicas reguladas por receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos con los receptores α -2 incluyen menos salivación, secreción y motilidad gástrica; liberación inhibida de renina; un mayor índice de filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua en los riñones, presión intraocular menor; y una menor secreción de insulina del páncreas. La estimulación de los receptores α -2 reduce la entrada de calcio

en los terminales del nervio, que puede contribuir para su efecto inhibitor en la liberación del neurotransmisor³.

Mecanismos de acción

El efecto hipnótico de la dexmedetomidina es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el loco cerúleo del tronco cerebral (un pequeño núcleo bilateral que contiene muchos receptores adrenérgicos), que es la región principal de modulación de la vigilia. Cuando el receptor α -2 es activado, inhibe el adenilato ciclasa. Esa última encima cataliza la formación de AMP cíclico (cAMP), una molécula de segundo mensajero crucial que actúa en muchos procesos celulares catabólicos. Por la reducción de la cantidad de cAMP en la célula, el dexmedetomidina favorece las estructuras anabólicas en detrimento de las catabólicas. Al mismo tiempo, hay un eflujo de potasio a través de los canales de potasio activados por el calcio y una inhibición de la entrada de calcio en los canales de calcio en los terminales del nervio⁴.

El cambio en la conductancia de los iones de la membrana conlleva a la hiperpolarización de la membrana, que anula la descarga neuronal en el loco cerúleo, como también la actividad en la estructura noradrenérgica ascendente. El loco cerúleo también es el local de origen de la estructura adrenérgica meduloespinal descendente, que se conoce como el mecanismo-clave en la regulación de la neurotransmisión nociceptiva. Se cree que los efectos analgésicos estén en el cuerno dorsal del cordón espinal⁶.

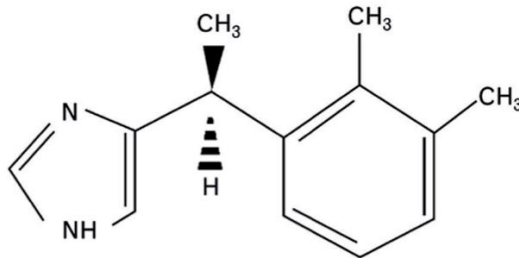
Esa respuesta inhibitoria también causa una disminución en la liberación de histamina, que conlleva a una respuesta hipnótica.

La ocupación reducida de los receptores de histamina en las células de las áreas subcorticales induce a un estado hipnótico .

FARMACOLOGÍA

La dexmedetomidina es químicamente descrita como un monoclóridato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol₃.

Posee un peso molecular de 236,7. Ph en el rango de 4.5-7. Es soluble en el agua, posee pKa de 7,1. Su coeficiente de partición en octanol: agua en el pH 7,4 es de 2,89₄.



La dexmedetomidina es farmacológicamente activa enantiómero dextro de medetomidina, el derivado metilado de detomidina. Es considerado principalmente un agonista del imidazolina, y tiene un efecto agonista en los receptores de imidazolina₂.

La dexmedetomidina está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α -2: α -1 de 1620:1,

comparado con 200:1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2a, que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia. Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de antagonista α -2 selectivo, como atipamezole.

FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina secunda la cinética lineal o de orden cero, lo que significa que una cantidad constante del fármaco es eliminada a cada hora en vez de una fracción constante, lo que es característico de la cinética de primer orden, tiene un inicio de acción posterior de aproximadamente 15 minutos. Los picos de concentración se obtienen generalmente dentro de 1 hora después de la perfusión intravenosa continua. La dexmedetomidina también es sistémicamente absorbida a través de las vías transdérmica, bucal o intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de las últimas dos vías de 82% y 104% respectivamente³.

El vínculo de la proteína a la albúmina y glicoproteína α -1 es relatado como de aproximadamente un 94% y permanece constante a pesar de las diversas concentraciones del fármaco. La fracción de vínculo se reduce significativamente en los pacientes con disfunción hepática, comparada con pacientes sanos; entonces, puede ser exigida una reducción de la dosis en los pacientes con disfunción hepática⁴.

La dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida. Su fase estable de volumen de distribución es 118 L y su vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de seis minutos en los adultos en los límites de dosis sugeridos por el

fabricante de 0.2-0.7 µg.kg.h, una vida media de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) entre dos y dos horas y media y liberación de 39 L.h.

La liberación total de plasma de la dexmedetomidina no depende de la edad; por tanto, índices similares de infusión pueden ser usados en los niños y en los adultos para provocar una fase estable de concentración de plasma. Sin embargo, en pacientes con edad ≥ 65 años, se ha relatado un apareamiento mayor de hipotensión y bradicardia; por eso, una reducción de la dosis en esa población puede estar justificada.

La dexmedetomidina es ampliamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación de glicurónico y la biotransformación por el sistema de enzimas citocromo P450.

No existen metabolitos activos o tóxicos conocidos. Sin embargo, la liberación hepática puede ser disminuida en un 50% de lo normal con la enfermedad grave del hígado. No se han comprobado diferencias entre pacientes sanos y los que tienen discapacidad renal. Los metabolitos son eliminados en un 95% por la orina y en un 4% por la heces. Considerando que la mayoría de los metabolitos es excretada en la orina, existe un riesgo teórico de que la acumulación pueda conllevar a una administración prolongada.

FARMACODINÁMICA

Efectos hemodinámicos

Ya ha sido relatada una breve respuesta cardiovascular bifásica dependiente de la dosis posterior a la administración inicial de la dexmedetomidina. La dosis del bolo de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ocasiona un aumento inicial en la presión sanguínea y una caída del reflejo en la frecuencia cardiaca. Esa respuesta se ve más a menudo en pacientes jóvenes y sanos. Se supone que la estimulación de los receptores $\alpha\text{-2b}$ en el músculo vascular liso sea la causa del aumento de la presión sanguínea².

El aumento de la presión sanguínea puede ser atenuado por una infusión lenta evitando la administración de bolo del fármaco.

Esa respuesta inicial dura entre cinco y diez minutos, y viene acompañada de una ligera disminución de la presión sanguínea debido a la inhibición del flujo simpático central⁴.

Los receptores $\alpha\text{-2}$ presinápticos también son estimulados, así se reduce la liberación de norepinefrina, causando una caída en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca. El efecto bradicárdico de la dexmedetomidina dependiente de la dosis es principalmente mediado por la disminución en la señal simpática y en parte, por el reflejo barorreceptor y la actividad vagal elevada.

Por tanto, los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son previsibles y pueden ser derivados de los efectos farmacológicos del

adrenoceptor α -2. La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo para impedir la hipertensión inicial y la bradicardia de reflejo, como también la dosificación del fármaco, tasa de infusión de fármaco, repleción de volumen adecuado y elección cuidadosa del paciente monitorizado, convierten a la dexmedetomidina en una sustancia con efectos colaterales previsibles, perteneciendo a una clase farmacológica con un gran margen de seguridad⁵.

Efectos en el sistema nervioso central

Como otros α -2 adrenoceptores agonistas, la dexmedetomidina proporciona sedación, hipnosis, ansiólisis, amnesia y analgesia. Los efectos sedativos/hipnóticos dependientes de la dosis de la dexmedetomidina, han sido bien documentados en varios ensayos experimentales y clínicos. Con dosis crecientes de dexmedetomidina, se han descrito profundas acciones anestésicas, lo que nos sugiere que la dexmedetomidina podría ser usada como anestésico total intravenoso. Curiosamente, se ha observado alguna similitud con el sueño natural en la sedación inducida por la dexmedetomidina⁷.

También preserva el estándar del flujo de sangre cerebral relacionado con el sueño natural. Los efectos amnésicos de la dexmedetomidina son bastante menores que los de las benzodiazepinas, lo que suministra una amnesia anterógrada profunda que puede contribuir para estados confusos en emergencia. En contraposición, la amnesia se obtiene con la dexmedetomidina solo en niveles altos de plasma (≥ 1.9 ng.mL⁻¹), sin amnesia retrógrada. Las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina en seres humanos son más controvertidas.

Se sugiere que el cordón espinal sea, tal vez, el mayor local de acción analgésica de los α -2 adrenoceptores agonistas. Ellos parecen ejercer efectos analgésicos al nivel del cordón espinal y en regiones supraespinales. La dexmedetomidina también puede proporcionar antinocicepción por medio de mecanismos no espinales (la administración intra-articular durante la cirugía de rodilla mejora la analgesia postoperatoria, con menos sedación que la vía intravenosa). Los mecanismos sugeridos son la activación de los receptores α -2a, inhibición de la conducción de las señales nerviosas por las fibras C y A δ y la liberación local de encefalina.⁸

Efectos respiratorios

A pesar de las propiedades sedativas profundas, la dexmedetomidina está asociada solamente a efectos respiratorios limitados, incluso cuando está dosificada en niveles de plasma, hasta 15 veces con aquellos que normalmente se obtienen durante la terapia, ofreciendo un alto nivel de seguridad. La estimulación hipercápnic es preservada y la apnea límite realmente se reduce.

En comparación con las infusiones de opioides, las benzodicepinas o el propofol, la dexmedetomidina puede ser infundida con seguridad a través de la desentubación traqueal. A pesar de la falta de depresión respiratoria, solo algún tiempo después la dexmedetomidina fue originalmente aprobada por el FDA para uso en “pacientes inicialmente entubados, ventilados mecánicamente”, o sea, que tuvo que ser iniciada en pacientes ventilados, pero podía continuar por medio y después de la desentubación traqueal. En

octubre de 2008, la dexmedetomidina fue aprobada por la FDA para la sedación de procedimiento en los pacientes no intubados⁴.

Efectos metabólicos

La dexmedetomidina y otros agonistas α -2 anulan los temblores, posiblemente por su actividad en los receptores α -2b en el centro termorregulador hipotalámico del cerebro. Una baja dosis de dexmedetomidina posee un efecto acumulativo con meperidina para bajar el límite de los temblores, cuando eran usados juntos. Ella también puede ser beneficiosa para reducir la incomodidad del paciente en los temblores postoperatorios y controlar los temblores que pueden retrasar la hipotermia terapéutica para ACV agudo o daño del SNC⁵.

Efectos protectores del órgano

Isquemia miocárdica y cardioprotección

El período perioperatorio se caracteriza por una actividad simpática elevada, conllevando a la taquicardia inducida por estrés e hipertensión. En función de la atenuación de las respuestas hiperdinámicas mediadas simpáticamente, los agonistas adrenoceptores α -2 mejoran el perfil hemodinámico durante el período perioperatorio. Estudios anteriores han demostrado que la estabilización hemodinámica por la aplicación de agonistas adrenoceptores α -2 en el período perioperatorio, conlleva a la reducción de los episodios de isquemia miocárdica perioperatorios⁴.

Sin embargo, consideraciones teóricas contrarias al uso de los agonistas adrenoceptores α -2, fueron las propiedades vasoconstrictoras e

hipotensivas que son, posiblemente, pro-isquémicas. Las investigaciones en laboratorio indicaron que grandes dosis intravenosas de dexmedetomidina causaron la vasoconstricción coronaria regional moderada sin señales metabólicas de isquemia miocárdica en cerdos domésticos jóvenes, al mismo tiempo en que la respuesta vasoconstrictora quedaba asociada con la circulación sistémica⁵.

Actualmente, la reducción en la isquemia miocárdica y los mejores resultados para pacientes bajo riesgo de eventos cardíacos, ha sido muy poco documentado para la clonidina como agonista adrenoceptor α -2 disponible clínicamente. Los únicos datos de que disponemos para la dexmedetomidina han mostrado que la infusión perioperatoria parece beneficiar el tratamiento hemodinámico de pacientes quirúrgicos sometidos a la cirugía vascular. Los estudios futuros tendrán que concentrarse en descubrir si la dexmedetomidina ofrece propiedades similares para reducir la incidencia de la isquemia miocárdica y la mortalidad postoperatoria comparada con la clonidina⁶.

Neuroprotección

La dexmedetomidina posee propiedades neuroprotectoras en varios modelos experimentales de isquemia cerebral y daño cerebral hipóxico isquémico en cerebros en desarrollo, altamente susceptibles a daños neuronales. Además, ha sido demostrada una mejoría significativa en los resultados neurológicos funcionales después de los daños cerebrales. Los mecanismos exactos de neuroprotección no están muy claros, pero las estructuras catecolaminas poseen un papel importante. Los adrenoceptores α -2 modelan la liberación del neurotransmisor en el sistema nervioso

simpático periférico y central, y así ofrecen una posible explicación para las propiedades neuroprotectoras de la dexmedetomidina.

Renoprotección

Los efectos de la dexmedetomidina sobre la función renal son complejos. Los agonistas α -2 ejercen un efecto diurético que inhibe la acción antidiurética de la vasopresina (HAD) en el ducto colector, tal vez por medio de los receptores α -2a, lo que conlleva a la expresión reducida de los receptores aquaporina-2 y a la reabsorción disminuida de sal y agua⁷.

TOXICOLOGÍA Y EFECTOS COLATERALES

El fármaco cruza la placenta y debe ser usado durante el embarazo solamente si los beneficios justifican el riesgo para el feto. No se ha hecho ningún estudio en niños. De acuerdo con lo esperado, a partir del perfil farmacológico, la bradicardia y la hipotensión, son los efectos colaterales más comunes de la dexmedetomidina. Pero con el uso de altas concentraciones, también existe la posibilidad de hipertensión pulmonar y sistémica, y de bradicardia directa o refleja.

La incidencia de bradicardia postoperatoria fue relatada en un 40% en pacientes sanos. Esos efectos temporales fueron controlados con atropina, efedrina e infusión de volumen.

Se debe tener cuidado con las situaciones clínicas en que las acciones simpatomílicas de los agonistas receptores α -2 son perjudiciales, como en los pacientes con disfunción ventricular izquierda, y cuando se administran a pacientes que están con volumen agotado, vasoconstricción o poseen bloqueo cardíaco grave.

Recientemente, fue relatada la bradicardia grave conllevando a una parada cardíaca con el uso de la dexmedetomidina.

Resumiendo, los efectos adversos de la dexmedetomidina son la hipertensión inicial, hipotensión, náuseas, bradicardia, fibrilación atrial e hipoxia. La sobredosis puede causar bloqueo atrioventricular de primero o segundo grado. La mayor parte de los efectos adversos asociados al uso de la dexmedetomidina, ocurre durante o inmediatamente después de la dosis de carga.

APLICACIONES CLÍNICAS

Anestesia

La dexmedetomidina ha venido siendo usada como auxiliar de la anestesia general. Cuando se administra como premedicación en una dosis de 0.33-0.67 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 15 minutos antes de la cirugía, parece ser eficaz porque minimiza los efectos colaterales cardiovasculares de la hipotensión y la bradicardia.

Dentro de esa dosificación, se reducen los requisitos tiopentales (en un 30%), para procedimientos cortos y también disminuyen los requisitos de

anestésicos volátiles (en un 25%). Dos estudios adultos demostraron su eficacia en controlar la agitación en la unidad de tratamiento intensivo.

Neurocirugía

Algunos procedimientos neuroquirúrgicos han evolucionado hacia procedimientos mínimamente invasivos, funcionales; incluyendo las endoscopías, craneotomías de pequeño tamaño, intervenciones estereotáxicas y obtención de imágenes durante la cirugía. Muchos procedimientos neuroquirúrgicos también exigen la participación activa del paciente durante la cirugía, incluyendo la evaluación de respuestas después de la estimulación inicial profunda del cerebro para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, implante de electrodo, tratamiento quirúrgico de la epilepsia y cirugía cercana a las áreas del habla de Broca y de Wernicke.

La extubación puede hacer con que los pacientes reproduzcan la maniobra de Valsalva, que puede aumentar la presión intracraneal. La dexmedetomidina representa una valiosa ayuda en esa situación, porque puede posibilitar la sedación durante esa fase de la craneotomía en pacientes despiertos: los pacientes pueden quedarse perfectamente despiertos con infusiones de dexmedetomidina.

Cirugía cardíaca

Varios estudios han demostrado que la dexmedetomidina es una buena ayuda para la anestesia cardíaca. Una infusión de dexmedetomidina a 0.4 µg.kg⁻¹ por hora durante el procedimiento, que es reducida para 0.2 mg.kg⁻¹

1 por hora en la UCI, parece reducir el tiempo para la desentubación y disminuye el tiempo de permanencia en la UCI. En 2003, un metanálisis de 23 ensayos con 3395 pacientes, concluyó que el uso de agonistas adrenérgicos α -2 redujo la mortalidad y el infarto del miocardio después de la cirugía vascular. Durante la cirugía cardíaca, fue observada una reducción en la isquemia que también puede tener efectos en el infarto del miocardio y en la mortalidad. La dexmedetomidina puede ser usada con éxito para tratar pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a la sustitución de la válvula mitral. En esos casos, la dexmedetomidina redujo las exigencias de fentanil, atenuó el aumento del índice de resistencia vascular sistémica y el índice de resistencia vascular pulmonar en el período pos-esternotomía, reduciendo la presión arterial promedio, presión arterial pulmonar promedio, y la presión en cuña capilar pulmonar, en comparación con los valores en el grupo de placebo.

Estos son solo unos ejemplos de uso de la dexmedetomidina en pacientes con la finalidad de reducir la administración de fármacos tipo opioides y AINES.

MATERIAL Y METODOS

En el presente protocolo se espera reportar los beneficios del uso de dexmedetomidina (PRECEDEX), como sedación y analgesia inmediata en paciente posoperados de laparotomía exploradora, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos y cuyo problema quirúrgico haya sido resuelto, y en quienes no exista algún factor que contraindique el uso de este fármaco para avance ventilatorio y retiro de ventilación mecánica en un periodo corto de tiempo.

Nos planteamos como objetivo general Observar los beneficios del uso de la dexmedetomidina como sedación inmediata en pacientes posoperados de cirugía de abdomen en la Unidad de Medicina Crítica Adultos.

Teniendo como objetivos específicos dos básicamente: 1) Observar la analgésica que tiene la dexmedetomidina mediante la disminución de administración de opioides y AINES en la población de estudio. 2) Observar que los pacientes que ingresan a la unidad posoperados de cirugía de abdomen pueden permanecer despiertos desde su ingreso hasta el retiro de la ventilación mecánica sin que les condiciones problemas de ansiedad

Se realiza estudio de investigación con la aprobación del Comité de Ética, en pacientes de terapia intensiva adultos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, que ingresan con diagnóstico de posoperados de laparotomía exploradora, cirugía realizada en el mismo hospital Por parte del servicio de cirugía general, que por algún motivo que en el presente

protocolo no se estudian las causas, pero valorado por el servicio de medicina crítica adultos cumple criterios de ingreso a la unidad.

El estudio se realiza en los meses que correspondientes a 1 de junio del 2013 a 31 mayo del 2014. Sin suspender ningún mes de estudio, por lo que se dio seguimiento a 12 meses, contando con 53 pacientes.

Ingresan al protocolo pacientes de ambos géneros (masculino y femenino), de las edades correspondientes entre 30 y 50 años, independientemente de sus co-morbilidades, pero que ingresa con diagnósticos de pos operado de laparotomía exploradora, y que no presente una contraindicación para la colocación de dexmedetomidina como sedación.

Ya manejado en el servicio de terapia intensiva adultos, se inicia sedación a base de dexmedetomidina con dosis de 0.2 a 0.7 mcg kg hr, con previa administración de dosis de impregnación de 0.5 mcg kg para 30 minutos, lo mas dependiendo de la respuesta hemodinámica de los pacientes. Se administran analgésicos tipo AINES en caso de no presentar contraindicación al uso del mismo, clasificando a los pacientes en el grupo 1 cuando solo usaron un analgésico tipo AINE y grupo 2 cuando existió la necesidad de administrar 2 o mas AINES, también se observo en el protocolo el uso de analgesia a base de opioides tipo tramadol en dosis de 200 mg como dosis máxima en 24 hrs clasificando a este grupo como 1 y en pacientes que requirieron más de 200 mg en 24 hrs como grupo 2. Basados en la escala de sedación RASS, se clasificaron a los paciente del estudio en 5 grupos: 1 aquellos pacientes que presentaban RASS de -3 y -4, grupo 2 aquellos con RASS de -2 y -1, el grupo 3 fue conformado por pacientes con RASS de 0, al grupo 4 RASS de +2 y +1 y por último grupo 5 fue conformado por pacientes con RASS de +3 y +4. Además de lo

anterior se comparo el comportamiento de los pacientes por edad, con el uso de dexmedetomidina.

Se excluyeron del reporte a aquellos pacientes en que una vez en el área de medicina critica adultos, e iniciar la dosis de carga de la dexmedetomidina, presentaba efectos adversos como son hipotensión refractara y bradicardia, presentando solo un caso de un paciente adulto, de 47 años de edad con diagnósticos de posoperado de plastia umbilical, a quien se le administro una dosis de carga de dexmedetomidina de 0.2 mcg kg en 40 min, y el paciente presento bradicardia de 31 latidos por minuto, por lo que se administro 1 mg de atropina, respondiendo a la misma, en un segundo tiempo se decidió administrar nuevamente sedación a base de desmedetomidina sin dosis de carga y el paciente presento nuevamente bradicardia de 29 latidos por minuto, por lo que se excluyo del estudio.

El reporte de lo observado se realizo en las sabanas de enfermería, ya existentes en la unidad de Terapia Intensiva Adultos, los registros fueron realizados por el servicio de enfermería de la unidad, posteriormente se recolecto la información por parte de personal médico, y se registro en cuadro de recolección de datos presentado en este protocolo en el área de anexos.

Si el paciente egresaba de la unidad se mantenía el expediente en la unidad o se solicitaba en el servicio de archivo del Hospital para recolectar los datos y evitar extravio de la información.

RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes postoperados de abdomen de los cuales el 53% fue de sexo femenino. La media de edad fue de 43.4 ± 5.8 años.

Se observó que el 56.6% (30 pacientes) tuvo una dosis de tramadol < 200 mg dl/día y el 43.4% una dosis mayor. En la gráfica 1 se muestra la distribución de pacientes por mes.

Con respecto al grado de sedación con escala RASS se encontró que el 56.6% de los pacientes se encontraban con un estado de sedación cero, es decir, estaban alerta y calmados, seguido de estado de -2 o -1 donde se manifestaban como somnolientos o con sedación leve (39.6%), el resto tuvo sedación de +1 o +2. No hubo ningún caso de sedación +3 o +4 ni de -3 o -4 (gráfica 2).

Por otro lado, al 71.7% se le administró un sólo AINE y al resto más de uno. La distribución por mes se muestra en la gráfica 4.

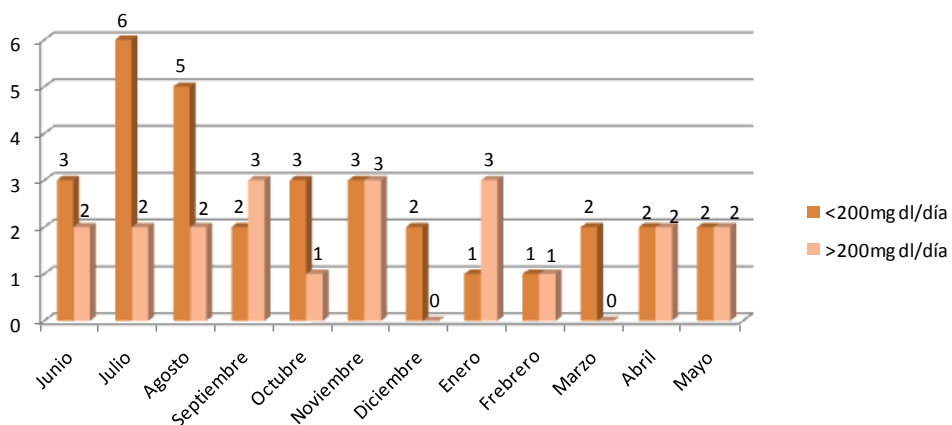
Además, se observó que el consumo de más de un AINE fue mayor en los hombres (32%). Por estado de sedación la mayoría se encontraba alerta y calmado predominando ligeramente en el sexo masculino (48%). Por otro lado, las mujeres tuvieron una dosis menor de tramadol (67.9%) (Cuadro 1).

Aunque no fue objetivo del estudio, se realizó un análisis comparativo del sexo con el estado de sedación RASS y el consumo de AINES y opioide mediante la prueba X^2 sin encontrar diferencias significativas ($p > 0.05$), así

mismo se realizó la asociación con la edad mediante Rho de Pearson donde tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$)

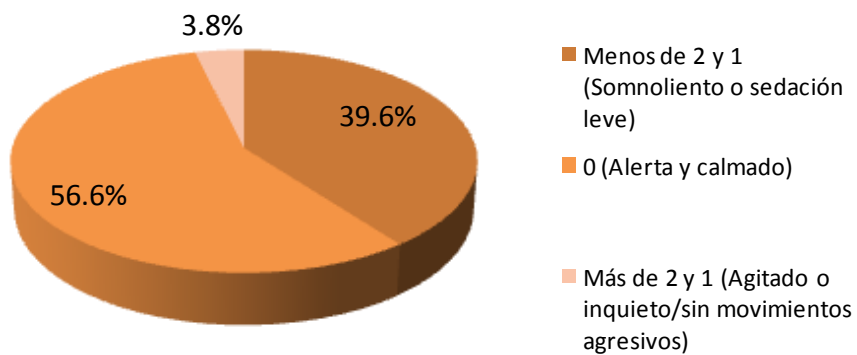
GRAFICAS:

Gráfica 1. Distribución de consumo de tramadol por mes



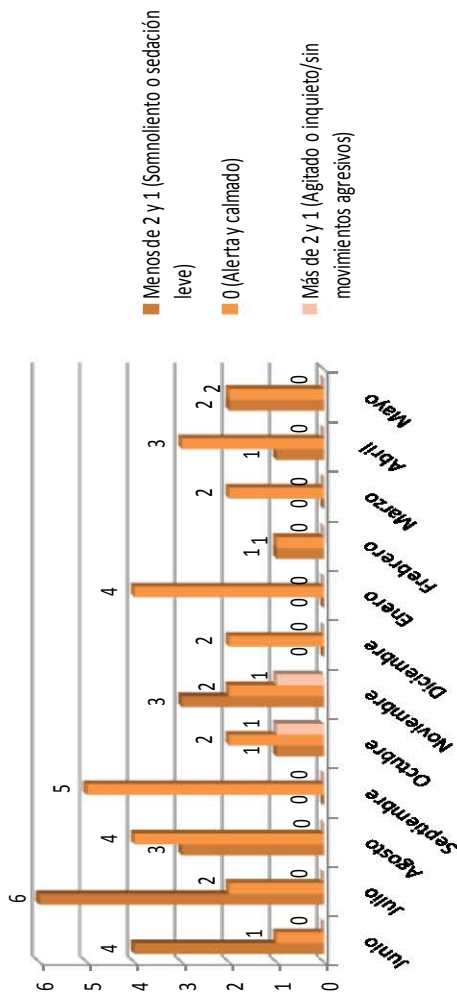
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

Gráfica 2. Frecuencia del estado de sedación



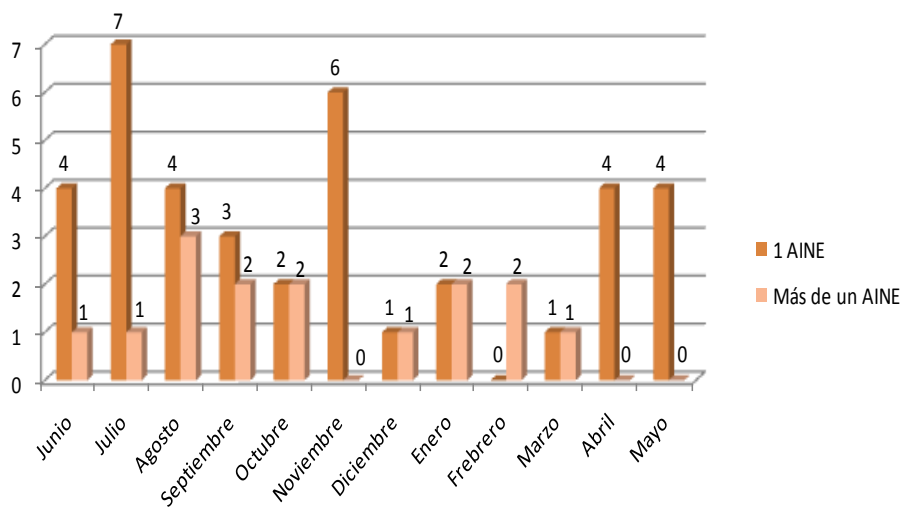
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

Gráfica 3. Escala de sedación por el mes de atención.



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

Gráfica 4. Administración de AINES por el mes de atención



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

Cuadro 1. Comparación por sexo

Variable	Masculino n(%)	Femenino n(%)
AINES		
Un AINE	17 (68)	21 (75)
Más de un AINE	8 (32)	7 (25)
Estado de sedación		
Más de 1 ó 2	2 (8)	0 (0)
Cero	12 (48)	10 (35.7)
Menos de 2 ó 1	11 (44)	18 (64.3)
Tramadol		
<200mg dl/día	11(44)	19 (67.9)
>200mg dl/día	14 (56)	9 (32.1)

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

DISCUSIÓN.

Mucho se ha hablado del confort y la sedación, pero al mismo tiempo del despertar tardío en los paciente de terapia intensiva tanto pediátrica como adultos, en terapias intensivas especialista en paciente obstétricas como pacientes postransplante, en trauma como pacientes postquirúrgicos, así mismo como en metabólicos, en pacientes jóvenes como en ancianos, por lo que ha sido motivo de debate y discusión cual es el fármaco ideal para obtener confort pero que no prolongue el despertar del paciente, a través de los años.

Se han realizado multitud de estudios con la finalidad de hacer una comparación de fármacos tanto benzodicepinas, barbitúricos, propofol y en los últimos años se ha sumado al uso clínico la dexmedetomidina, siendo esta altamente competitiva a todos los niveles, su alta seguridad en los paciente en que se usa, su estabilidad hemodinámica en las dosis recomendadas, la llamada “sedación consiente” ofrecida, el poder analgésico que ella brinda, la han puesto en la cima y ha sido primera opción de uso en terapias intensivas postquirúrgicas, metabólicas, neuroquirurgicas, postransplante, etc.

La experiencia que los anestesiólogos han heredado cuando su primer uso fue como premedicación en pacientes pediátricos o en aéreas de recuperación, han hecho que los médicos intensivista se vean interesados en la sedación consiente, con la finalidad de evitar los efectos adversos que se tiene con otros fármacos, de tal manera que se pretende evitar el despertar tardío que ofrecían las benzodicepinas y los barbitúricos, consecuentemente el retiro tardío de la ventilación mecánica

consecuencia de este metabolismo y eliminación tardío del fármaco, incrementando la necesidad de traqueostomía, por lo que al mismo tiempo provocaba una estancia hospitalaria en el área de terapia intensiva más prolongado, con las consecuentes complicaciones secundario a procesos infecciosos que se sumaban y al mismo tiempo mayores costos; o la inestabilidad hemodinámica que ofrece el propofol aun cuando su metabolismo y eliminación sean considerada beneficiosas, y su consecuente síndrome de infusión de propofol primeramente observado en pacientes pediátricos en el año de 1992, por lo que estos fármacos no se consideran sedantes ideales.

La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas, Suministra una "sedación consiente" única sin depresión respiratoria. Esa sustancia reduce el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC), de forma dependiente de la dosificación y posee efectos analgésicos mucho mejor descritos como limitador de opioide.

Desde principios de los años 70, los agonistas de los receptores α 2 se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquéllos con síntomas causados por la suspensión de drogas o alcohol. En el tratamiento de pacientes quirúrgicos y con dolor crónico los agonistas α 2 producen diversas respuestas, incluyendo analgesia, ansiólisis, sedación y simpaticólisis.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas α 2 como la clonidina epidural para el manejo del dolor

perioperatorio y la dexmedetomidina para uso como analgésico sedante en el lasa unidades de terapia intensiva.

Por lo anterior descrito este protocolo tiene como objetivo observar en un grupo pequeño de pacientes 53, limitado a paciente posquirurgicos de laparotomía exploradora, en un periodo corto de tiempo basado en 12 meses de estudio, en pacientes de edades correspondientes a 30 a 50 años, pacientes del área de Terapia Intensiva Adultos del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, como se mantenían con sedación a base de dexmedetomidina a dosis de 0.2 a 0.7 mcgh kg hr, con previa administración de dosis de carga, haciendo hincapié en la dosis de tramadol consumida en 24 hrs, numero de AINE'S usados para control del dolor, además del estado de sedación observados en estos pacientes, basados en la escala de RASS.

Los resultados obtenidos fueron concordantes con la bibliografía, encontrándose 53 pacientes postoperados de abdomen de los cuales el 53% fue de sexo femenino, obviamente 47% varones, La media de edad fue de 43.4±5.8 años.

Se observó que el 56.6% (30 pacientes) tuvo una dosis de tramadol <200mg dl/día y el 43.4% una dosis mayor.

Con respecto al grado de sedación con escala RASS se encontró que el 56.6% de los pacientes se encontraban con un estado de sedación cero, es decir, estaban alerta y calmados, seguido de estado de -2 o -1 donde se manifestaban como somnolientos o con sedación leve (39.6%), el resto tuvo sedación de +1 o +2.

Al 71.7% se le administró un sólo AINE y al resto más de uno.

Se realizó un análisis comparativo del sexo con el estado de sedación RASS y el consumo de AINES y opioide mediante la prueba X^2 sin encontrar diferencias significativas ($p>0.05$), así mismo se realizó la asociación con la edad mediante Rho de Pearson donde tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$)

CONCLUSIONES:

1. La dexmedetomidina es un fármaco adecuado para sedación en pacientes posoperados de laparotomía exploradora que ingresan a un área de terapia intensiva adultos, como primera opción, antes de midazolam, propofol, tiopental, etc.
2. La “sedación consiente” que la dexmedetomidina ofrece permite que el paciente sea participativo en su tratamiento durante su estancia en la unidad, de tal manera que se mantenga despierto con la posibilidad de disminuir la presencia de delirium, y permita el pronto retiro de la ventilación mecánica, con el egreso en corto tiempo de la unidad, disminuyendo las complicaciones propias de una estancia prolongada.
3. El consumo en las dosis de opioides, en este caso, tramadol se ven disminuidas con sedación a base de dexmedetomidina, probablemente secundario a la analgesia que ofrece este último.
4. El número de AINE’s administrados en los pacientes con sedación a base de dexmedetomidina se ve disminuido, seguramente al mismo motivo que el anterior.

CUADRO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ID:

DOSIS DE TRAMADOL: 1 < 200 MG /DÍA, 2 > 200 MG /DÍA

AINE'S: 1 < 1 AINE ADMINISTRADO POR DÍA, 2 >2 AINE'S ADMINISTRADOS POR DÍA

RASS: 1= -4 Ó -3 2= -2 Ó -3 3= 0 4=+2 Ó +1 5= +3 Ó +4

GENERO: 1: MASCULINO 2: FEMENINO

MES DEL AÑO: 1: JUNIO, 2: JULIO, 3: AGOSTO, 4: SEPTIEMBRE, 5: OCTUBRE, 6:NOVIEMBRE, 7:DICIEMBRE, 8: ENERO, 9: FEBRERO, 10:MARZO, 11: ABRIL, 12:MAYO.

PACIENTE	SEXO	EDAD	MES	DOSIS TRAMADOL	RASS	AINES
1	1	32	1	1	3	2
2	1	45	1	2	2	1
3	1	34	1	2	2	1
4	2	47	1	1	2	1
5	2	49	1	1	2	1
6	1	46	2	1	3	1
7	2	44	2	2	2	2
8	1	40	2	2	2	1
9	2	47	2	1	3	1
10	2	50	2	1	2	1
11	1	50	2	1	2	1
12	2	33	2	1	2	1

PACIENTE	SEXO	EDAD	MES	DOSIS TRAMADOL	RASS	AINE'S
13	1	49	2	1	2	1
14	2	50	3	2	2	2
15	2	50	3	1	3	1
16	1	38	3	2	2	2
17	1	38	3	1	2	2
18	2	45	3	1	3	1
19	2	46	3	1	3	1
20	2	40	3	1	3	1
21	1	39	4	1	3	1
22	2	49	4	2	3	2
23	1	50	4	2	3	1
24	2	50	4	2	3	2
25	1	45	4	1	3	1
26	1	50	5	2	4	2
27	2	47	5	1	3	1
28	2	48	5	1	3	1
29	2	39	5	1	2	2
30	1	50	6	2	4	1
31	1	48	6	2	2	1
32	2	31	6	1	3	1
33	2	41	6	1	3	1
34	2	40	6	1	2	1
35	2	49	6	2	2	1
36	1	42	7	1	3	1
37	2	44	7	1	3	2
38	1	39	8	2	3	2
39	2	47	8	1	3	1
40	2	43	8	2	3	1
41	1	47	8	2	3	2
42	1	40	9	1	3	2

PACIENTE	SEXO	EDAD	MES	DOSIS TRAMADOL	RASS	AINE'S
43	1	45	9	2	2	2
44	2	35	10	2	3	2
45	2	33	10	2	3	1
46	1	50	11	2	2	1
47	1	49	11	2	3	1
48	1	40	11	1	3	1
49	2	30	11	1	3	1
50	2	44	12	2	2	1
51	1	43	12	2	3	1
52	2	38	12	1	3	1
53	1	44	12	1	2	1

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

BIBLIOGRAFIA

1. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyan U – Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-461.
2. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-469.
3. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyan U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Cur Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 457-61.
4. Celis-Rodríguez E, Besso J, Birchenall C, de la Cal MA, Carrillo R, Castorena G, Ceraso D, Dueñas C, Gil F, Jiménez E, Meza JC, Muñoz M, Pacheco C, Pálizas F, Pinilla D; Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2013; 31: 428-471.
5. Dr. Gilberto Camarena Alejo,* Dr. Eduardo Zinker Espino,† Dr. Manuel Poblano Morales,† Dra. Janet Aguirre Sánchez,‡ Dr. Jesús Martínez Sánchez§ Departamento de Medicina Crítica, “Dr. Mario Shapiro”. Centro Médico ABC. Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas. Vol. XIX, Núm. 1 / Ene.-Feb. 2005 pp 10-14

6. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Cersao D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG, for the SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. A randomized trial. JAMA 2013; 301: 489-99.