



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**ANALGESIA POSOPERATORIA CON DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL EN CIRUGIA
LAPAROSCOPICA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA: GUADALUPE NAYELI LOZA REYES

TUTORES DE LA TESIS:

DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MA CECILIA BARRERA REBOLLAR

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. PATRICIA MENDOZA MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. KARLA CORTES MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MARCELA LÓPEZ MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MARTHA TORRES FERNANDEZ MÉDICO ADSCRITO SERVICIO ANESTESIOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL ISSSTE TACUBA

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



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
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
ANALGESIA POSOPERATORIA CON DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL EN CIRUGIA
LAPAROSCOPICA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA: GUADALUPE NAYELI LOZA REYES

TUTORES DE LA TESIS:

DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MA CECILIA BARRERA REBOLLAR

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. PATRICIA MENDOZA MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. KARLA CORTES MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MARCELA LÓPEZ MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. MARTHA TORRES FERNANDEZ MÉDICO ADSCRITO SERVICIO ANESTESIOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL ISSSTE TACUBA

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015

FIRMAS

Dr. Arturo Baños Sánchez Jefe de Enseñanza Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Ma. Cecilia Barrera Rebollar

Jefe del Servicio de Anestesiología Profesor Adjunto del Curso de Anestesiología, Asesor de Tesis Hospital General ISSSTE Tacuba

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López Asesor Titular de Tesis Profesor Titular del Curso de Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Patricia Mendoza Médico Adscrito Servicio de Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Karla Cortes Médico Adscrito Servicio De Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Marcela López Médico Adscrito Servicio De Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Martha Torres Fernandez Médico Adscrito Servicio Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

Dra. Guadalupe Nayeli Loza Reyes Residente de 3º año de Anestesiología Hospital General ISSSTE Tacuba

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN FACULTAD DE MEDICINA Y
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS.

AL INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

AL HOSPITAL GENERAL ISSSTE TACUBA

AL COMITÉ TUTOR:

DR. FRANCISCO GONZALO BUTRÓN LÓPEZ

DRA. PATRICIA MENDOZA

DRA. KARLA CORTES

DRA. MARCELA LÓPEZ

DRA. MARTHA TORRES FERNANDEZ

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A cada uno de mis Maestros quienes en estos tres años se convirtieron en mi familia, no solo maestros, les agradezco infinitamente su comprensión y enseñanzas.

A los Residentes de Anestesiología por el diario caminar, las enseñanzas, por compartir tantos sentimientos y lecciones de vida.

A mis compañeros y amigos Residentes de las diferentes especialidades, su compañía, las risas, enojos, comprensión, conocimientos, experiencias, por escucharme y por estar ahí conmigo día y noche.

DEDICATORIA

“Gracias le doy a Dios por la vida que me obsequio, por las cosas simples y también por las complejas. Por las alegrías, por las tristezas. Por los sueños logrados y por los que aún quedan por lograr. Gracias por ser parte de lo que más amo”

Dedico esta tesis a mi Abuelo Héctor, quien con su apoyo infinito pude ver realizado varios sueños, ahora ya no estas, pero en mi corazón siempre vivirás. A mi Madre quien con su paciencia y amor fue cómplice y mi fortaleza en tiempos difíciles, a mi Padre y Abuela por que sin ellos esto no sería posible, A mis hermanas Nati, Ani , Mari y Tani con mucho amor. Gracias.

ÍNDICE CONTENIDO

	Página
Resumen	1
Abstract	1
Introducción	2
Objetivos	7
Antecedentes	7
Metodología	8
Resultados	8
Discusión	12
Bibliografía	15

ÍNDICE CUADROS Y FIGURAS

	Página
Cuadro 1	9
Figura 1	10
Figura 2	10
Figura 3	11
Figura 4	12
Figura 5	12

RESUMEN

Objetivo: Describir el efecto analgésico y sedante de la dexmedetomidina intranasal en pacientes operados de cirugía laparoscópica abdominal y medir los parámetros hemodinámicos: presión arterial (PA), frecuencia cardiaca (FC), Saturación oxígeno (SPO2); durante su administración, sinergia con AINES (ketorolaco) y necesidad de dosis de opioide para rescate analgésico.

Material y Métodos: Estudio casos y controles, prospectivo, longitudinal y experimental de 26 casos, sometidos a cirugía laparoscópica abdominal con tratamiento analgésico con dexmedetomidina intranasal, medido con la Escala Visual Análoga comparado con placebo. Se registró el grado de sedación, medido con la escala Ramsay, y los posibles efectos adversos.

Resultados: Se evaluaron 26 pacientes, cuya edad promedio fue de 46,2 años, peso promedio de 62,2 kg, talla promedio de 1,57 m. Los tiempos anestésicos y quirúrgicos promedio fueron de 55 min y 31 min respectivamente. Hubo disminución del efecto analgésico a las 3 h, 6 h, 12 h y 24 h.

Hubo disminución constante del efecto sedante a los 60 min. Se encontró variaciones de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardiaca, valores en los que fue estadísticamente significativa a las 1 hora, 2 horas y 24 horas.

Conclusiones: El empleo de la dexmedetomidina intranasal produjo analgesia y sedación en los pacientes aunque no fue significativa, los cambios hemodinámicos fueron tolerables. Disminución en efecto adverso por vía de administración, así como disminución de dosis de rescate con opioide.

Palabras clave: Analgesia. Cirugía laparoscópica diagnóstica. Dexmedetomidina intranasal.

ABSTRACT

To describe the analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in patients undergoing abdominal laparoscopic surgery and measuring hemodynamic parameters: blood pressure (BP), heart rate (HR), oxygen saturation (SPO2); During his administration, synergy with NSAIDs (ketorolac) and need for analgesic doses of opioid rescue.

Material and Methods: Case-control, prospective, longitudinal and experimental of 26 cases undergoing abdominal laparoscopic surgery intranasal analgesic treatment with dexmedetomidine, as measured by the visual analog scale compared with placebo. Se recorded the degree of sedation, measured with Ramsay scale, and possible adverse effects.

Results: 26 patients were evaluated whose mean age was 46.2 years, the average weight of 62.2 kg, average height of 1.57 m. Average anesthetics and surgical times were 55 min and 31 min respectively. There was decrease in analgesic effect at 3 h, 6 h, 12 h and 24 h.

There was constant sedation decreased 60 min. Variations in blood pressure and heart rate decreased, values were found in which was 1hours statistically significant at 2 hours and 24 hours.

Conclusions: The use of dexmedetomidine produced intranasal analgesia and sedation in patients although it was not significant hemodynamic changes were tolerable. Decreased adverse effect by route of administration, and decreased opioid rescue dose.

Keywords: Analgesia. Diagnostic laparoscopic surgery. Intranasal dexmedetomidine.

INTRODUCCION

La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas^{1,2}, que ya ha sido descrito como un suplemento útil y seguro en varias aplicaciones clínicas.

Es el agente que se ha desarrollado y comercializado más recientemente en esa clase farmacológica. Reduciendo 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.

Este estudio pretende actualizar y revisar la aplicación de la dexmedetomidina como coadyuvante en analgesia posoperatoria.

El uso del α -2 adrenoceptor agonista como anestésico no es algo nuevo. Los veterinarios usaron la xilazina y la detomidina durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales³, y gran parte del conocimiento que se tiene hoy por hoy, se obtuvo a partir de esa aplicación.

La dexmedetomidina (Precedex[®]; Abbott Labs, Abbott Park IL), fue aprobada en los Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA), en los finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (< 24 horas) para sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Sus propiedades únicas la convierten en un modelo adecuado para la sedación y la analgesia durante todo el período perioperatorio. Sus aplicaciones como premedicación, anestésico auxiliar para la anestesia general y regional y sedativo postoperatorio y analgésico, son parecidas a las benzodiazepinas, pero si lo miramos con atención, vemos que el α -2 adrenoceptor agonista posee efectos colaterales más beneficiosos.

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 fármacos. 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 agonistas o antagonistas subreceptores específicos que realizan los efectos ventajosos al mismo tiempo en que limitan los efectos perjudiciales, pueden estar próximos⁴.

Los adrenoceptores α -2 estuvieron involucrados en varias funciones fisiológicas. La farmacología de los adrenoceptores α -2 es compleja, pero estudios farmacológicos, con la ayuda de los modelos genéticos del ratón, clarificaron los efectos fisiológicos mediados por diferentes subtipos de adrenoceptor α -2.

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 -2⁴.

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 postsinápticos. Los locales presinápticos de acción son clínicamente significativos porque modulan la liberación de norepinefrina y adenosina trifosfato por medio de un mecanismo de *feedback* negativo.

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 inhibitorio en la liberación del neurotransmisor⁵.

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 efluvo 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 nervio⁶. 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 ascendente⁷. El locus 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. Los mecanismos similares de los receptores α -2 y receptores opioides en esta área del cerebro, contribuyeron para la idea de que también deben existir locales extraespinales de acción. Cuando esos locales son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas nociceptivas estimuladas por las fibras periféricas A y C, y también inhiben la liberación de sus neurotransmisores. Se cree que los efectos analgésicos estén en el cuerno dorsal del cordón espinal.

Cuando una dosis hipnótica de dexmedetomidina fue administrada a animales de laboratorio, la liberación de norepinefrina del loco cerúleo quedó inhibida. La ausencia de control de inhibición sobre el núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO), trajo como resultado la liberación de ácido gamaaminobutírico (GABA), y galanina, que inhibió más todavía el loco cerúleo y el núcleo tuberomamilar (NTM). Esa respuesta inhibitoria también causa una disminución en la liberación de histamina, que conlleva a una respuesta hipnótica. Esa respuesta es similar a la encontrada en el sueño normal, ya que la reducción de la liberación de norepinefrina por el locus cerúleo activa la liberación de GABA y galanina por el VLPO. Esos neurotransmisores inhiben todavía más la liberación de la norepinefrina por el loco cerúleo y anulan la secreción de histamina por el NTM. La ocupación reducida de los receptores de histamina en las células de las áreas subcorticales induce a un estado hipnótico⁸.

La dexmedetomidina es químicamente descrita como un monoclóridato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. 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 2,89.

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 imidazolina.

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 analgesia¹². Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de antagonista α -2 selectivo, como atipamezole³.

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. Después de la administración intravenosa en voluntarios adultos sanos, la dexmedetomidina 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 hepática.

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 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) entre dos y dos horas y media³ y liberación de 39 L $\cdot\text{h}^{-1}$.

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 plasma³. 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 justificada³. En niños menores de 2 años, el volumen de distribución en la fase estable es elevado, indicando que se exigen dosis más altas para obtener la fase estable; pero $t_{1/2\beta}$ se prolonga, lo que puede ocasionar la acumulación elevada del fármaco con el tiempo^{3,4}.

La dexmedetomidina es ampliamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación de glicuronico 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 prolongada⁴. 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 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 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 α -2b en el músculo vascular liso sea la causa del aumento de la presión sanguínea. El aumento de la presión sanguínea puede ser atenuado por una infusión lenta evitando la administración de bolo del fármaco⁴.

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 central. Los receptores α -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 elevada⁵⁻⁶.

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 bolo⁶ 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 seguridad⁶.

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. 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 intravenosa⁶). Los mecanismos sugeridos son la activación de los receptores α -2⁶, inhibición de la conducción de las señales nerviosas por las fibras C y A δ y la liberación local de encefalina.

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^{5,6}. La estimulación hipercápnic es preservada y la apnea límite realmente se reduce.

Resumiendo, los efectos adversos de la dexmedetomidina son la hipertensión inicial, hipotensión, náuseas, bradicardia, fibrilación atrial e hipoxia⁶. La sobredosis puede causar

bloqueo auriculoventricular 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 ataque.

OBJETIVOS

Determinar el efecto analgésico y sedante de la dexmedetomidina intranasal en pacientes posoperados de cirugía laparoscópica abdominal en comparación al placebo.

Comprar la sinergia de AINES con dexmedetomidina en 24 horas, utilizando de manera común en ambos grupos ketorolaco trometamina 60mg, así como la necesidad de opioides débiles de rescate para dolor posoperatorio en 24 horas y la observación de la incidencia de efectos secundarios en la utilización de la vía intranasal.

ANTECEDENTES

Se define como dolor—según la International Association for the Study of Pain (IASP)—como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.¹

La prevalencia de dolor postoperatorio de moderado a intenso es una de las causas más frecuentes de permanencia en la unidad de cuidados postanestésicos.² El dolor inicia en las terminaciones periféricas de la aferente primaria, las cuales son afectadas por estímulo nociceptivo (transducción), una vez que estas terminaciones nerviosas son estimuladas la información se transforma en impulso eléctrico el cual viaja a lo largo del axón de la aferente primaria en dirección a la medula espinal (transmisión); una vez que la aferente primaria llega a la medula hace sinapsis con una interneurona del haz espinotálmico, a este nivel medular llegan fibras noradrenérgicas provenientes del puente, en especial de los núcleos adrenérgicos A5y A7, la noradrenalina liberada por estas fibras noradrenérgicas tiene un efecto inhibitorio sobre el proceso de dolor, sus receptores son sobretodo α A2 adrenérgicos localizados preferentemente postsinápticamente en la interneurona y otros pocos (20%) y son sobre todo del tipo α 2B y α 2C.^{3,4}

A este nivel medular la aferente primaria libera sustancias excitatorias como son aspartato, glutamato y sustancia P; y también a este nivel se encuentran localizados sistemas encefalinergicos los cuales son considerados como inhibitorios pues sus receptores se encuentran pre sinápticamente en la aferente primaria y su acción es inhibir la liberación de neurotransmisores excitatorios como los mencionados previamente. A este nivel medular también existen neuronas colinérgicas que liberan acetilcolina, la cual tiene efecto inhibitorio sobre la modulación de dolor, finalmente la integración del dolor se lleva a cabo en la corteza cerebral.⁵

La intensidad del dolor posoperatorio, se mide con la escala visual análoga (EVA) en la que cero 0 es igual a ausencia de dolor y 10 es igual a al dolor más intenso que se pueda experimentar. Por lo tanto será esta escala la que emplearemos para medir la intensidad de dolor en las primeras 24 horas del posoperatorio.⁶

La dexmedetomidina es un α A2 agonista, con acción hipnótico sedante a nivel de locus caeruleus mediante a la unión de receptores α 2A, produciendo disminución dosis dependiente en la liberación de noradrenalina, disminuyendo la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia corteza.⁷

Con acción farmacológica en sedación, analgesia, disminución de requerimientos de anestésicos; sin embargo la propiedad analgésica es menos efectiva comparada con opioides, por esta razón no puede ser sustituir el uso de opioides, sin embargo como adyuvante es capaz de desempeñar un papel importante en la analgesia a través de mecanismo sinérgicos a través de la vía de dolor, con efectos secundarios esperados por su acción alfa 2 agonista.^{8,9}

El dolor posterior a colecistectomía laparoscópica puede tener varias alternativas en tratamiento en este trabajo se investigó si la adición de dexmedetomidina por vía nasal reduce puntuaciones en la escala visual análoga después de la cirugía laparoscópica.

METODOLOGÍA

Se estudiarán 26 pacientes programados para cirugía laparoscópica abdominal, valorados por el servicio de anestesiología, los cuales reúnen las siguientes características: riesgo quirúrgico ASA 1-2, los cuales no presenten antecedentes de alergia a dexmedetomidina, ketorolaco y/o tramadol, patologías cardiacas, insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática, los cuales firman consentimiento informado para la realización del estudio.

Elegidos de manera aleatoria se dividirá en dos grupos, ambos serán manejados bajo anestesia general balanceada, inducción a base de propofol 2mg/kg, narcosis basal con fentanilo 3µg/kg, relajación neuromuscular con vecuronio 0.8 mg/kg, intubación y posterior mantenimiento con sevoflurano CAM 2-2.5 vol % según necesidades, el primer grupo recibió dexmedetomidina a dosis de 1µg por kilogramo de peso el cual se administró intranasalmente con ayuda de jeringa de insulina de capacidad 1ml, directamente sobre la mucosa nasal al momento de colocación de trocares, el segundo grupo recibió 0.01ml por kg peso de solución fisiológica intranasalmente posterior a colocación de trocares, se registro nivel de sedación con la escala Ramsay, intensidad del dolor mediante escala visual análoga EVA y constantes vitales antes de la administración, durante, a los 30 minutos que correspondería el primer pico de acción de la dexmedetomidina, se continuara la medición a la hora, 2, 4, 6, 12 y 24 horas.

RESULTADOS

Se presentaron un total de 26 pacientes que previa valoración por el servicio de anestesiología reunieron los criterios de inclusión, y firmaron el consentimiento informado en el periodo de 6 meses.

Las características de los pacientes observadas en la población estudiada se muestran en el cuadro I, total de mujeres 17 y 9 hombres, la edad promedio 39.76 ± 5.7 años. El peso promedio 75.42 ± 13.9 , la estatura 1.61 ± 0.1 m, En base a la obtención del Índice de Masa Corporal (IMC) se determinó que hubo un paciente con bajo peso, 17 con peso normal, 5 con sobrepeso y 3 con obesidad.

Los 26 pacientes presentaron riesgo anestésico ASA 2.

Los promedios de los tiempos anestésicos y quirúrgicos fueron 85.96 ± 35.3 y 99.73 ± 36.4 minutos respectivamente, en comparación de tiempo anestésico dos grupos no muestran diferencia estadísticamente significativa entre placebo y dexmedetomidina ($p=0.4$)

Datos epidemiológicos. Cuadro I

	Total n=26	Grupo Control n=13	Grupo Dexmedetomidina n=13
Genero femenino /masculino	17/9	9/4	8/5
Edad Años	39.76± 5.7	40.07 ± 6.4	39.46± 4.8
Peso Kilogramos	75.42±13.9	76.69±14.4	74.15±13.2
Talla Metros	1.61±0.1	1.61±0.1	1.61±0.1
IMC	28.72± 3.2	29.20±3.3	28.23±3
Desnutrición	1	1	0
Normal	17	10	7
Sobrepeso	5	2	3
Obesidad	3	1	2
ASA			
I	0	0	0
II	26	26	26
Tiempo quirúrgico Minutos	85.96±35.3	88.76±37.6	83.15±32.5
Tiempo anestésico Minutos	99.73±36.4	101.76±39.8	97.69±32.4

El efecto analgésico presentó una disminución respecto al valor basal, en los intervalos de medición 3 h, 6 h, 12 h y 24 h, $p=0.04$

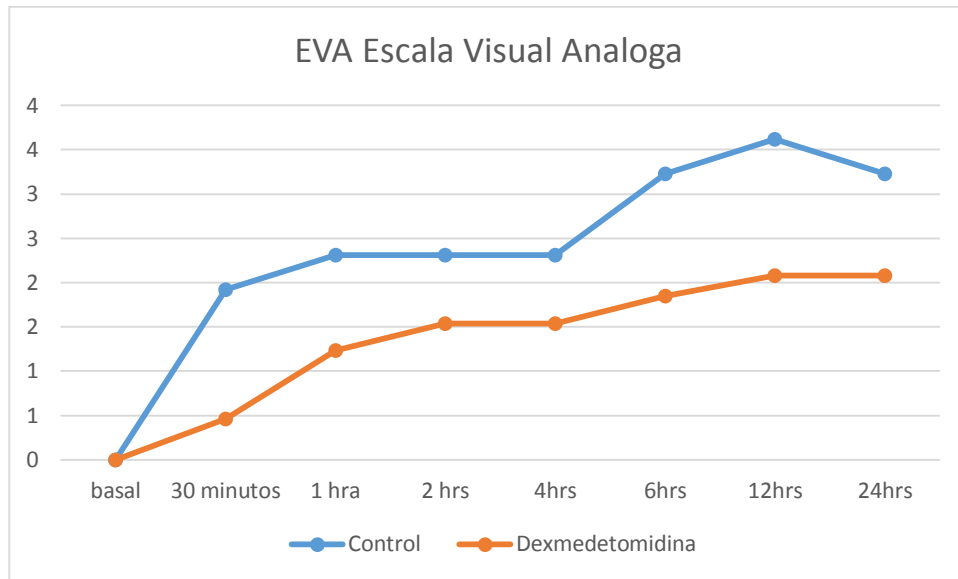


FIGURA I. Efecto Analgésico.

El efecto sedante presentó una disminución respecto al valor basal, en el intervalo de medición 2 horas, que se mantuvo constante en los demás intervalos de medición sin significancia estadística.

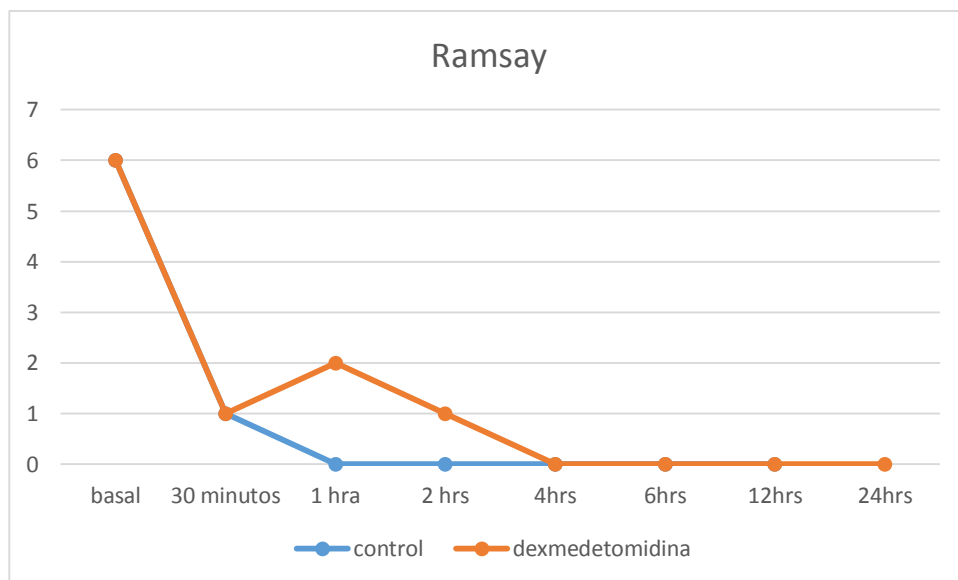


FIGURA 2. Efecto Sedante.

Los valores de la presión arterial promedio tuvieron una disminución, respecto al basal, en los intervalos 60 minutos hasta 6 horas con una $p=0.02$, disminuyendo en los intervalos de medición 6 h, 12 h y 24 h, sin significancia estadística.

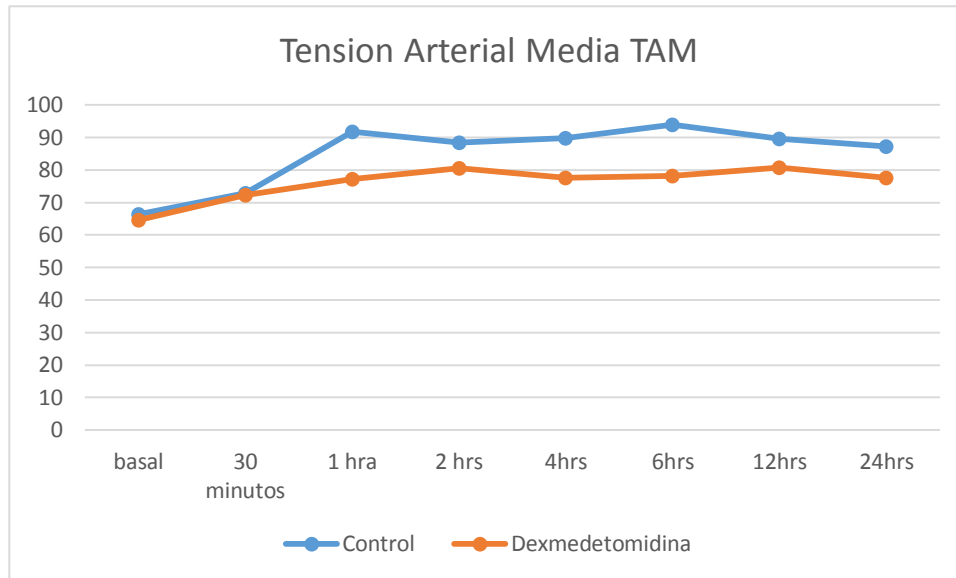


FIGURA 3. Tensión Arterial Media.

Los valores de la frecuencia cardiaca promedio tuvieron una disminución, respecto al valor basal, en todos los intervalos de medición, siendo significativo en el intervalo de medición 30 min, 1 hora, 2 horas y 4 horas $p=0.02$

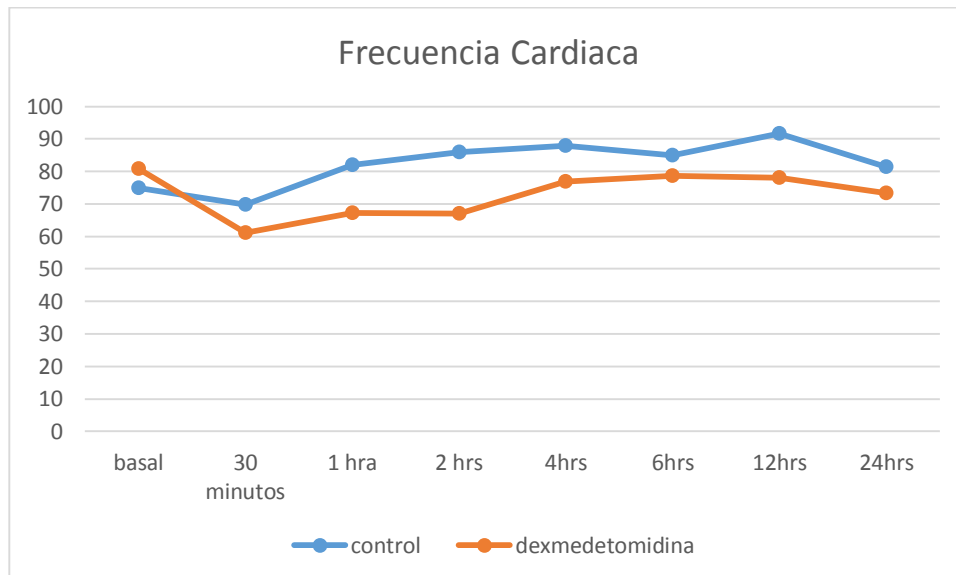


FIGURA 4. Frecuencia Cardiaca.

Los valores de saturación parcial de oxígeno promedio tuvieron una disminución, respecto al valor basal, en todos los intervalos de medición, sin significancia estadística.

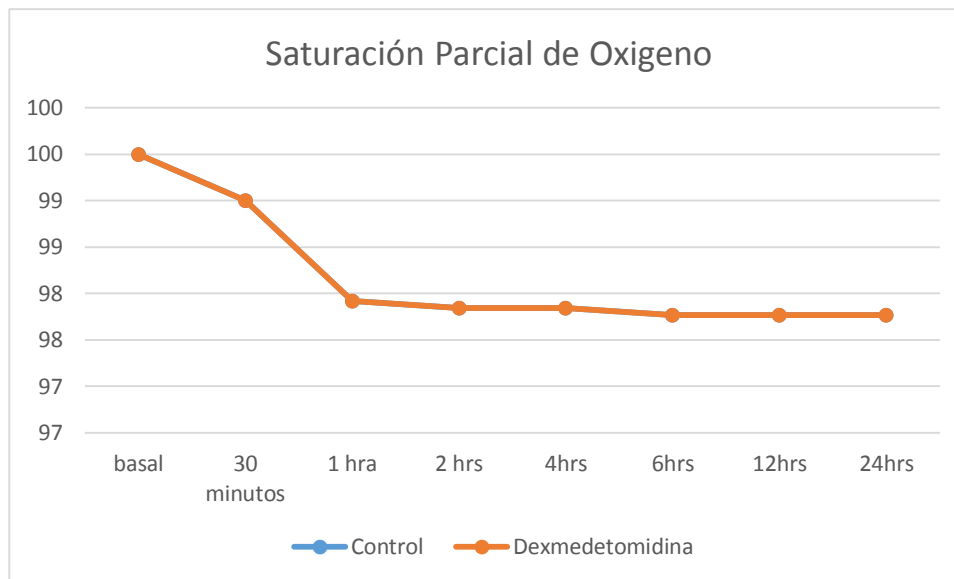


FIGURA 5. Saturación Parcial de Oxígeno.

DISCUSION

El efecto analgésico fue el primer parámetro a evaluar con la dexmedetomidina intranasal. Se observó una alteración del efecto analgésico con respecto al valor basal, en los intervalos de medición de 3 h, 6 h, 12 h y 24 h $p=0.03$, La escala visual análoga, si bien es un parámetro poco objetivo (valor 0 indica sin dolor y va en ascenso hasta el valor 10 que indica dolor intenso) nos muestra una disminución de un EVA 3,3 a un EVA 1,8 siendo este dolor posoperatorio más tolerable para el paciente.

El efecto analgésico de la dexmedetomidina se puede sinergizar al momento recibe ketorolaco 60 mg endovenoso (AINE), por su acción analgésica.

Los AINEs tienen acción de tipo periférica y no tienen ningún efecto sedante y al estar asociado con la dexmedetomidina pueden provocar una analgesia multimodal que se demuestra en los valores presentados.

No fue necesario empezar terapia de rescate para el dolor en los pacientes con dexmedetomidina en comparación al control.

El efecto sedante fue el segundo objetivo a evaluar. La dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina por vía intranasal durante las cirugías laparoscópicas, fue la utilizada en estudios anteriores.³

Se observó una variación del efecto sedante, con respecto al valor basal, a partir del intervalo de medición de 30 min, que se mantuvo hasta 2 hrs, en donde se muestra constante en los demás intervalos, aunque esta disminución no fue significativa.⁴

Esta medición se realizó subjetivamente utilizando la escala de Ramsay. A pesar de los resultados poco alentadores y además de utilizar las dosis ya establecidas, este estudio demuestra un efecto sedante constante propio de la dexmedetomidina. Si se comparan los resultados basales (Ramsay 2,3) con los tomados a los 30 min (Ramsay 2) encontramos pacientes despiertos, tranquilos que responden al estímulo ya sea verbal o táctil. No aparece un resultado Ramsay 1, 3 ó 4 que alteren las actividades normales del paciente. Comparando con el estudio de Yuen 6,7, se demostró que la dexmedetomidina nasal a dosis de 1 y 1,5 µg/kg produce una sedación en 45 a 60 min y los picos de 90 a 105 min.

Estudios en voluntarios sanos mostraron que la dexmedetomidina produce un significativo efecto analgésico y es útil su uso en contexto perioperatorio.³

Además el monitoreo fue tanto dentro de sala de operaciones como en la unidad posanestésica, habiendo así una mayor recolección de datos y variaciones estadísticas. Los efectos hemodinámicos de los alfa 2 agonistas producen cambios bifásicos en la presión arterial y frecuencia cardiaca.

Se asocian con bradicardia refleja que puede preceder a la disminución de la presión arterial tras la administración de la droga. Dado que la administración intranasal probablemente conduzca a un incremento gradual en el nivel del fármaco en el plasma, estos efectos hemodinámicos aparecen para evitar una respuesta hipertensiva. Se observó un aumento de la presión arterial, con respecto al valor basal, en los intervalos de medición de 30 min y 3 h; y una disminución, también con respecto al valor basal, en los intervalos de medición de 6 h, 12 h y 24 h, aunque tanto el aumento como la disminución no fueron significativos. Se observó la disminución de la frecuencia cardiaca, con respecto al valor basal, en todos los intervalos de medición, aunque esta disminución fue significativa en la medición respecto al valor basal. Esto se demuestra porque la dexmedetomidina nasal a dosis de 1 µg/kg produce efectos en 55-60 min y los picos de 90 a 105 min. Se observó una disminución de la frecuencia respiratoria, con respecto al valor basal, en todos los intervalos de medición, aunque esta disminución fue significativa en los intervalos de medición de 6 h, 12 h y 24 h. Fue significativa y no se presentó ninguna alteración en el patrón respiratorio por no ser este medicamento un depresor ventilatorio. La hemodinámica de los pacientes se mantuvo casi constante en todos los tiempos tras la administración de dexmedetomidina nasal, mostrándose ésta segura en su uso a pesar de no ser significativa en casi todos los resultados. Finalmente el estudio no mostró incidencia de efectos secundarios. Los resultados no se relacionan con lo planteado en la literatura, limitando las conclusiones. No hubo diferencias significativas en la mayor parte de los resultados. En este estudio, sí se observó que el empleo de 1 µg/kg de dexmedetomidina intranasal produjo analgesia y sedación en los pacientes aunque no fue significativa. Los cambios hemodinámicos fueron tolerables.⁴

No hubo complicaciones en el manejo posoperatorio, tampoco hubo efectos adversos como hipotensión o bradicardia en la unidad de recuperación posanestésica. La administración intranasal de dexmedetomidina es una alternativa conveniente y segura a la administración intravenosa. En el estudio de Vega y cols., la dexmedetomidina nasal en colecistectomía

laparoscópica ofrece una vía alternativa y segura para el apoyo analgésico del posoperatorio inmediato.

El uso vía intranasal es efectivo y ofrece una alternativa simplificada para el uso de esta droga en diversas situaciones médico quirúrgicas que lo requieran.

La administración intranasal de drogas es relativamente beneficiosa por su rapidez y simplicidad. No hay estudios acerca del uso de la dexmedetomidina por vía nasal como coadyuvante en analgesia posoperatoria en cirugías laparoscópicas abdominales por lo que este trabajo podría ayudar a impulsar más estudios, teniendo como base lo ya establecido.

Bibliografía

1. H. Merskey and N. Bogduk, Classification of Chronic Pain, Second Edition, pp 209-214, IASP Task Force on Taxonomy, edited IASP Press, Seattle, 1994.
2. Archivo Hospital General ISSSTE Tacuba.
3. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. Philadelphia: Lead & Febiger; 1990.
4. De Angelis C, Compare R. Pathophysiology of acute postoperative pain and scientific rationale of "pre-emptive analgesia". *Prevent Res* 2013; 3 (1): 26-33
5. Covarrubias-Gómez, El manejo del dolor agudo postoperatorio: una década de experiencias Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S179-S182
6. American Society of Anesthesiologists. Task Force on Acute Pain Management: practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248-273
7. Jung-Kyu Park Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesthesiol* 2012 November 63(5): 436-440
8. Yuen V. A Double-Blind, Crossover Assessment of the Sedative and Analgesic Effects of Intranasal Dexmedetomidine. *Anesthesia & Analgesia* 2007;105(2):374-380.
9. Timo Iriola, Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration, *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:825–831
10. Yuen V. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia* 2008;106(6):1715-1721.