



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

**Servicio de Anestesiología**

“Eficacia y seguridad al comparar el uso de Dexmedetomidina en Anestesia General Endovenosa, (AGE) modelo farmacocinetico de Dyck con diana de 0.2, 0.4, 0.6 ng/ml, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de marzo-mayo 2019”

Tesis de Postgrado para obtener la especialidad en  
Anestesiología

Presenta: Paola Alicia Bravo San Luis

Tutores: Ramón Tomas Martínez Segura

Pedro García Chávez

Alicia Miranda Vargas

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**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.

## Firmas de Aceptación



**Dr. Ramón Tomás Martínez Segura**  
Jefe de Servicio de Anestesiología



**Dr. Pedro García Chávez**  
Médico Anestesiólogo Adscrito

**Dra. Alicia Miranda Vargas**  
Médico Anestesiólogo Adscrito

## Derecho de Copia

### **DERECHO DE COPIA**

#### Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor (es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual quedará a criterio exclusivo del lector.

Todos los derechos reservados. Esta tesis está protegida por los derechos del autor.

Ninguna parte puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación, o transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico incluyendo fotocopias, sin autorización previa del editor.

## Declaratoria de Originalidad

### **DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD**

“El presente trabajo no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento de título o grado diferente o adicional al actual. La tesis es resultado de las investigaciones del autor, excepto donde se indican las fuentes de información consultadas. El autor otorga su consentimiento a la UNAM para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente”.

## Tabla de contenido

Firmas de Aceptación .....	3
Derecho de Copia .....	4
Declaratoria de Originalidad .....	5
<b>Introducción</b> .....	7
<b>Marco Teórico</b> .....	8
Planteamiento del problema .....	13
Justificación .....	14
Pregunta de Investigación.....	15
Hipótesis .....	15
Objetivos .....	16
Metodología.....	16
Universo de trabajo .....	17
Selección de la muestra .....	17
Tamaño de la Muestra.....	18
Tipo de muestreo.....	19
Variables .....	19
Instrumentos de recolección de datos .....	24
Aspectos éticos y medidas de seguridad para el estudio .....	25
Aspectos logísticos.....	26
Proceso estadístico.....	28
Discusión .....	36
Conclusiones .....	37
Anexos .....	38
Referencias bibliográficas .....	40

## Introducción

La Anestesia Total Intravenosa (TIVA) es una técnica de anestesia general que usa una combinación de fármacos administrados exclusivamente por vía intravenosa, sin usar fármacos por vía inhalatoria (anestesia con gases). Comparada en general con las técnicas de anestésicos volátiles tradicionales, TIVA ofrece diversas ventajas potenciales. Entre éstas se incluyen la reducción de la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios, menor contaminación atmosférica, recuperación más previsible y rápida, preservación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, y un menor riesgo de toxicidad orgánica.

En esta investigación se tiene un especial interés por la Dexmedetomidina por ser un fármaco noble con muchos beneficios más que efectos adversos, siempre y cuando se sepa manejar, surge este interés por sus pocas o nulas publicaciones en nuestra población.

Debido a la gran trascendencia de la anestesia endovenosa, se han desarrollado diversos sistemas de perfusión controlada por objetivo, los cuales ofrecen varias ventajas sobre el uso de anestésicos inhalados tanto para el paciente como para el medio ambiente, a su vez el descubrimiento de nuevos modelos farmacológicos en fármacos previamente descritos como lo es la Dexmedetomidina con su modelo farmacocinético de Dick, nos permite disfrutar de los beneficios de la Dexmedetomidina de una manera controlada, más predecible y con menores efectos adversos.

Dada la escasa información acerca de este modelo farmacocinético esta investigación se vuelve relevante e innovadora en el ámbito anestésico, pero sobre todo implicando a la población petrolera.

Nuestro principal interés radica en conocer las dosis optimas de este fármaco guiándonos por objetivos para así conocer, que concentración es la que mejor encaja con el paciente mexicano promedio, evaluando estrechamente los parámetros hemodinámicos que es donde principalmente tenemos repercusión y por ende su potencial limitación de uso por parte de nuestros compañeros anesthesiólogos, así como verificar de una maneja más objetiva sus beneficios durante todo el transanestesico y postoperatorio.



## Marco Teórico

### Antecedentes de la Anestesia General Intravenosa

En la segunda mitad del siglo XX, la anestesia inhalatoria tuvo un avance vertiginoso con técnicas de administración sofisticadas con vaporizadores termocompensados específicos y finalmente análisis de gases espirados, mientras que la anestesia intravenosa se mantuvo en la administración de bolos por kilogramos de peso y perfusiones por goteo, apareciendo en 1960 los primeros modelos farmacocinéticos (FK) sentando las bases para la administración de drogas intravenosas (IV).

La anestesia total intravenosa (TIVA) se refiere a la inducción y el mantenimiento de la anestesia sólo con drogas intravenosas en asociación con oxígeno suplementario, originando que los distintos componentes del estado anestésico se controlen por separado: la hipnosis puede ser provocada con múltiples agentes (barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato, o propofol), destacando por sus propiedades farmacocinéticas el propofol. La analgesia queda a cargo de los opioides potentes del grupo fenilpiperidinas, siendo el prototipo remifentanyl por su atractivo perfil farmacológico, aunque en nuestro medio es más común contar con fentanyl y sufentanyl, mientras que el bloqueo neuromuscular es provocado por rocuronio y cisatracurio.

Con el progreso tecnológico en la forma de administrar las drogas IV, se implementaron equipos controlados por una computadora, guiando la perfusión al elegir una concentración «diana u objetivo» en plasma ( $C_p$ ) y sitio efector ( $C_e$ ), para controlar la profundidad hipnótica o analgésica, ajustando la concentraciones de acuerdo a los requerimientos clínicos de cada paciente y dando origen a la aparición de los sistemas TCI, que tienen como esencia convertir un objetivo de concentración plasmática en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo, de la forma como el modelo FK describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y la eliminación.

Los avances en TIVA-TCI, considerada en sus inicios como una fantasía poco práctica, es ahora una alternativa atractiva y viable a la tradicional práctica de la anestesia por inhalación ya que existen múltiples reportes de que la TIVA incrementa la satisfacción del paciente, reduce los efectos secundarios como la náusea y vómito, además de minimizar la polución ambiental.

## Dexmedetomidina

Existe evidencia de que múltiples fármacos tienen la capacidad de brindar un efecto analgésico preventivo, entre ellos se mencionan los agonistas alfa-2 adrenérgicos clonidina y dexmedetomidina; la dexmedetomidina o 4 - [(1S) -1- (2,3-dimetilfenil) etil] - 1H-imidazol, con la fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, es el dextro-enantiómero de medetomidina; un fármaco altamente selectivo a los receptores alfa-2, que logra, en dosificación adecuada, analgesia, sedación y simpaticolisis; sin ocasionar efectos adversos importantes. Este fármaco se ha utilizado ampliamente en la terapia intensiva, para lo cual fue ideado, pero debido a su amplia versatilidad también es utilizado para diversos procedimientos anestésicos.

En cuanto a las bondades de la dexmedetomidina encontramos utilidad en varios sistemas así como en diversos escenarios médicos, comentados a continuación:

- Renal: induce diuresis, posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales.

- Secreción gástrica: se disminuye por la activación de los  $\alpha_2$  adrenerreceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal.

- Ojos: desciende la presión intraocular al disminuir la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos.

- Antisialogogo: la disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetil-colina.

- Respiratorio: La dexmedetomidina a concentraciones que producen una sedación considerable, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>, ya que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnic; los efectos sobre la respiración son explicados por el estado de sueño inducido al actuar sobre el locus ceruleus.

- Cardiovascular: la incidencia de isquemia miocárdica en los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía no cardíaca es cercana al 40% durante el perioperatorio. La cardioprotección conferida por la dexmedetomidina está mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observadas durante su uso evitan el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico. Entre los efectos adversos cardiovasculares se incluyen episodios ocasionales de bradicardia con informes poco frecuentes de pausa sinusal o paro cardíaco. La hipotensión también se ha informado, así como la hipertensión (producida por vasoconstricción generalizada, debido a agonismo alfa 2B).

La mayor preocupación en su utilización es la potencial depresión cardiovascular (se ha reportado hasta un 5% de pacientes que pueden presentar bradicardia con disminución de 30% de cifras basales), que puede ser particularmente pronunciada en los pacientes con aumento del tono vagal, accesos de tos, hipoxemia o aquellos que utilizan fármacos que disminuyen el tono simpático, como los betabloqueadores.

-Ginecología: la combinación de la dexmedetomidina con otros agentes anestésicos produce una anestesia más equilibrada con una disminución significativa en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios después de la cirugía ginecológica

-Neurología: produce un estado analgésico y amnésico seguro y aceptable para procedimientos como mapeos cerebrales o pruebas neurofisiológicas. Además, provee de acción neuroprotectora durante los períodos de isquemia. Atenúa el deterioro neurocognitivo postanestésico, caracterizado principalmente por delirio y agitación. tiene el beneficio de disminuir la presión intracraneal. Además, produce sedación cuando el paciente necesita mantenerse despierto, como en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson, implante de electrodos, tratamiento quirúrgico de epilepsia y cirugías cercanas a las áreas del habla de Broca y de Wernicke

-Efecto sedante: en otras épocas, la sedación no solía asociarse con calma y relajación, sino con un estado de estupor e, incluso, de anestesia. La sedación puede aliviar la inquietud o la agitación del paciente, disminuyendo la ansiedad, la cual puede causar o realimentar la agitación. Presenta adecuado perfil de seguridad para hipotensión y bradicardia, al disminuir las benzodiazepinas, propofol y otros sedantes.

-Cirugía bariátrica también se beneficia con aplicación de dexmedetomidina debido a la producción de adecuada sedación y menor incidencia de depresión respiratoria en comparación con la administración de opioides.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosificación, ya que puede causar depresión respiratoria, dificultades para la extubación, estrés psíquico, trastornos metabólicos y depresión inmunológica. En el extremo opuesto, la sedación insuficiente puede causar desorientación, estrés y agitación, hipertensión, taquicardia e hiperventilación.

- Pediatría: En la población pediátrica se ha administrado vía intranasal, produciendo una sedación mayor que con midazolam oral con una similar cooperación, siendo esta vía efectiva, bien tolerada y conveniente.; con dexmedetomidina se logran menores puntajes de dolor, agitación, vómitos y temblores en el período postoperatorio inmediato; además, la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca se mantuvieron más estables durante los períodos intra- y postoperatorios.

Efecto analgésico: su acción analgésica es debida a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores alfa-2 adrenérgicos.

Anestesiología: una de las propiedades farmacológicas de los  $\alpha_2$  agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Esto podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los  $\alpha_2$  agonistas

Los efectos secundarios de la dexmedetomidina se limitan principalmente a alteraciones hemodinámicas. Estos incluyen la hipertensión, bradicardia e hipotensión debida a la activación pre- y postsináptica del receptor  $\alpha_2$ , que causa vasoconstricción, vasodilatación y bradicardia refleja.

Un aspecto importante en cuanto a la seguridad del uso de este fármaco es que su acción se puede revertir con facilidad por los antagonistas alfa-2 adrenérgicos y otro punto importante es que los parámetros farmacocinéticos no se alteran por edad, peso, ni enfermedad crónica como la insuficiencia renal.

## Dexmedetomidina en la Anestesia General

La dexmedetomidina en la Anestesia General, usada principalmente como coadyuvante, ha demostrado gran estabilidad hemodinámica, disminuyendo variaciones bruscas en la frecuencia cardiaca y tensión arterial; se ha observado un ahorro significativo en la necesidad de hipnóticos y analgésicos opioides (por ende, disminución de sus efectos adversos, como las náuseas, estreñimiento y prurito); también favorece la analgesia post quirúrgica, atenuando significativamente el dolor.

Se ha sugerido que existe un lugar adicional de acción de los  $\alpha_2$  agonistas, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles.

La administración sistémica (pre-, intra- y postoperatoria) está asociada con una potenciación útil de ambos analgésicos sistémicos, en particular los opioides, y el bloqueo sensorial anestésico local en rutas neuroaxial y perineural

La sedación postoperatoria con dexmedetomidina se asoció con tasas significativamente más bajas de delirio postoperatorio, produciendo un despertar más rápido y reducción de costos de atención.

Entre las ventajas de la utilidad de la dexmedetomidina en el contexto de cuidados paliativos están el lograr analgesia de forma rápida, ahorrar dosis de opiáceos —delimitando los efectos intolerables de los mismos a altas dosis— y analgesia cuando otras intervenciones han fracasado.

En cuanto a efectos colaterales, de los cuales la bradicardia y la hipotensión son los más comunes, se ha demostrado adecuada seguridad a la administración, tanto en niños como en adultos, siempre y cuando se realice en un tiempo adecuado y sin pasar de las dosis recomendadas por vías de administración. Produce depresión respiratoria mínima o nula; por lo tanto, puede ser utilizada de forma segura en pacientes con ventilación mecánica o espontánea.

## Dexmedetomidina en Infusión Controlada por Objetivos (TCI)

Después de su infusión intravenosa, la dexmedetomidina tiene una fase rápida de distribución, con una vida media de unos seis minutos, vida media de eliminación terminal de aproximadamente dos horas con aclaramiento de 39 litros por hora. El volumen de distribución en estado estable es de 118 litros aproximadamente. Ésta sufre una amplia biotransformación en el hígado; se excreta por la orina (95%) y materia fecal (5%). Los principales metabolitos excretados son los N-glucuronatos (G-DEX-1 y G DEX-2) y el N-metilO-glucuronato. La vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente dos horas. Ejerce un profundo efecto en los parámetros cardiovasculares, a altas dosis provoca una marcada vasoconstricción, demostrando una farmacocinética no lineal; administrada dentro de un rango terapéutico de 0.5-1 ng/mL, los parámetros farmacocinéticos no se alteran por edad, peso, ni enfermedad crónica como la insuficiencia renal. La dexmedetomidina es eliminada por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. La presencia de varios fármacos de uso habitual en anestesia general (por ejemplo, fentanil, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína) prácticamente no incide sobre la unión de la dexmedetomidina a las proteínas plasmáticas, tampoco altera significativamente la unión proteica de otros fármacos (por ejemplo, fenitoína, ibuprofeno, warfarina, propranolol, teofilina y digoxina). La depuración total de la dexmedetomidina en el organismo se calcula en 39 L/h (0.54 L/h/kg). La conversión quiral de dexmedetomidina a su levo-enantiómero es mínima y carece de importancia clínica

La dexmedetomidina en infusión ha mostrado un ahorro significativo en la necesidad de analgésicos opioides y antieméticos, disminuyendo, al parecer por este mismo mecanismo, el tiempo de estancia en la sala de recuperación y disminuyendo la tasa de infusión de propofol para la sedación, atenuando significativamente el dolor postoperatorio sin causar depresión respiratoria, inclusive en los pacientes con obesidad mórbida. Esto constituye un gran beneficio, sobre todo en el manejo de los pacientes que consumen opioides de manera crónica (adictos o con dolor crónico), los cuales siempre han sido un desafío debido a su bajo umbral al dolor, tolerancia farmacológica por inducción enzimática y el riesgo de presentar un síndrome de abstinencia. Se ha utilizado, al igual que los bloqueadores de receptores de NMDA, para evitar la hiperalgesia postoperatoria.

## Modelo de Dyck

El modelo de Dyck, es el modelo para TCI (infusión controlada por objetivo) de la dexmedetomidina, utilizado en este protocolo, el cual combina datos farmacocinéticos derivados de estudios, donde se midieron concentraciones plasmáticas tras un bolo. Con datos adquiridos durante y después por una infusión controlada por computadora de manera escalonada. Hasta el momento hay pocas publicaciones en otros países documentadas acerca del beneficio, que implica usar este modelo farmacocinético como coadyuvante durante la anestesia general.

## Planteamiento del problema

En el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, se atiende a una extensa población, en promedio en el año 2016-2018 se operaron 597 pacientes de colecistectomía laparoscópica, de los cuales 532 (89%) fueron mujeres y 65 (11%) hombres; la edad media fue de 38 años, teniendo gran incidencia en nuestra población laboralmente activa); por esta razón es importante garantizar la administración de una adecuada técnica anestésica en nuestros pacientes; considerada la anestesia general endovenosa la mejor elección en este tipo de procedimientos, cuyos beneficios son: suprimir satisfactoriamente la respuesta al estrés, predecir el mantenimiento y finalización de la anestesia, disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, favorecer el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico (reduciendo la incidencia de infecciones y la diseminación tumoral), así como la emersión suave y lucida de la anestesia general. Una consideración importante es el paciente senil en el cual, al usar la anestesia total intravenosa, previene significativamente de 10 al 30% la incidencia del deterioro cognitivo postoperatorio comparado con la anestesia general balanceada, que es un factor de riesgo asociado. El medio ambiente también se ha visto beneficiado con este tipo de técnica anestésica, al disminuir la contaminación ambiental, convirtiéndose en la técnica anestésica más sustentable; al utilizar dexmedetomidina se garantiza una adecuada estabilidad hemodinámica, menor uso de hipnóticos y opioides (disminuyendo los efectos adversos), una mejor analgesia postoperatoria y gratificante estado de satisfacción en los pacientes, favoreciendo la recuperación, menor uso de analgésicos durante el postoperatorio y el pronto egreso de los pacientes postoperados.

## Justificación

La Dexmedetomidina un alfa-2-agonista es considerado un excelente fármaco con propiedades únicas e inigualables brindando analgesia, sedación y simpaticolisis sin efectos adversos importantes, actualmente en nuestro medio es poco utilizado en TCI ya que se requiere de una bomba de perfusión que cuente con el programa, siendo el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos un lugar privilegiado por contar con este recurso recientemente implementado en el servicio de Anestesiología, innovando el manejo anestésico de los pacientes sometidos a eventos quirúrgico-anestésicos con mejor confort y menores complicaciones anestésicas asociadas en el perioperatorio como inestabilidad hemodinámica. El modelo de Dexmedetomidina es un modelo farmacológico bien establecido usado en países como la Unión Europea y Asia, sin embargo, la escases de estudios bien documentados en población mexicana, basándonos en la variabilidad interindividual de las poblaciones, nos da un preámbulo de la relevancia y trascendencia de llevar a cabo esta investigación.

F: En el Hospital Central Norte de PEMEX se llevan a cabo un amplio número de procedimientos anestésico quirúrgicos entre ellos las Colectomías Laparoscópicas son de los procedimientos más frecuentes realizados en este hospital; el hospital cuenta con 2 bombas de perfusión Medex y 2 bombas de TCI Arcomed con el programa para perfusión de Dexmedetomidina modelo Dick para llevar a cabo esta investigación.

I: Resulta interesante ver como la variabilidad interindividual de diversas poblaciones establece parámetros más específicos en los rangos de ventanas terapéuticas de una población a otra.

N: Por la poca experiencia con el modelo farmacológico de Dick en la población mexicana; y por la poca o nula bibliografía publicada se considera una investigación novedosa.

E: En el estudio se busca comparar el uso de Dexmedetomidina evaluando la eficacia y seguridad del uso de este fármaco en la Colectomía Laparoscópica. Este estudio no perjudica al paciente que cumpla debidamente con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Y se tomará en cuenta su autonomía para la participación en el estudio.

R: Al conocer los beneficios de la Dexmedetomidina en cuanto a seguridad y eficacia en población mexicana, podremos implementar el uso en las sedes médicas que cuenten con bombas de perfusión para TCI.

## Pregunta de Investigación

¿Cuál es la concentración plasmática adecuada de Dexmedetomidina para mantener una variabilidad hemodinámica menor al 20%, en la tensión arterial y frecuencia cardiaca de la basal?

## Hipótesis

- Hipótesis Alterna:

La concentración plasmática adecuada de Dexmedetomidina, para mantener una variabilidad hemodinámica menor al 20% en la tensión arterial y frecuencia cardiaca de la basal será en dosis de 0.4 ng/ml en el 80% de los pacientes

- Hipótesis Nula:

La concentración plasmática adecuada de Dexmedetomidina, para mantener una variabilidad hemodinámica menor al 20% en la tensión arterial y frecuencia cardiaca de la basal será en dosis MAYOR de 0.4 ng/ml en el 80% de los pacientes



## Objetivos

### General

- Determinar la eficacia y seguridad al comparar el uso de Dexmedetomidina en modelo farmacocinetico de Dick con diana de 0.2, 0.4, 0.6 ng/ml en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de marzo-mayo 2019.

### Específicos

- Evaluar el control de dolor postoperatorio que ofrece el uso de dexmedetomidina mediante TCI modelo de Dick en colecistectomía laparoscópica
- Determinar si la dexmedetomidina utilizada por TCI con modelo farmacológico de Dick es un fármaco seguro evaluando las variables de frecuencia cardiaca y tensión arterial.
- Determinar si la dexmedetomidina es un fármaco eficaz al disminuir el uso de anestésicos y analgésicos intravenosos durante el transanestesico y postoperatorio

## Metodología

### Diseño del estudio

- Experimental
  - Analiza el comportamiento de una intervención en un grupo de estudio frente a uno que no lo recibe
- Comparativo
- Analítico
  - El análisis del estudio se establecen relaciones entre las variable de asociación
- Prospectivo

- Se planifica y se lleva a cabo siguiendo la evolución de los sujetos de investigación a lo largo del tiempo

## Universo de trabajo

Pacientes con edades de 18 a 65 años programados de manera electiva y urgente para colecistectomía laparoscópica que cumplan criterios de inclusión en el hospital central norte de petróleos mexicanos de marzo a mayo 2019

## Selección de la muestra

### Criterios de Inclusión

- Pacientes de 18 a 65 años
- Pacientes ASA I, II y III
- Pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

### Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años o mayores a 65 años
- Pacientes ASA mayor de III
- Que no cuenten con hoja de consentimiento informado firmado
- Contraindicación para administración de Propofol, Fentanil y Dexmedetomidina
- Pacientes con bloqueos auriculoventriculares en registro electrocardiográfico
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica o con estado de choque
- Tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos

- Pacientes con tratamientos a base de narcóticos, hipnóticos y/o sedantes

#### Criterios de Eliminación

- Pacientes con conversión de cirugía de laparoscópica a abierta
- Pacientes que requieran uso de amins en el transoperatorio
- Pacientes en los que se cambie la técnica de anestesia General Endovenosa a Anestesia General Balanceada

## Tamaño de la Muestra

DIFERENCIA DE PROPORCIONES (VARIABLE CUALITATIVA)

Z (alfa): 0.05 (1.96)

Z (beta): 0.10 (1.645)

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2 \pi_1 (1 - \pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1) + \pi_2 (1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

n:  $\frac{1.96 \sqrt{2 \times 0.80 \times 0.20} - (-1.645) \sqrt{(0.70 \times 0.30) + (0.50 \times 0.5)^2}}{0.80 - 0.50}$

0.80 – 0.50

$$n: \frac{0.627 + 0.756}{0.30}$$

$$n: \frac{1,383}{0.30} : 4.61^2 : 21.25$$

## Tipo de muestreo

Probabilístico: Aleatorio Simple

## Variables

- EDAD
  - Definición conceptual
    - Medida cronológica que abarca el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía
  - Definición operacional
    - Años de vida cumplidos al día de la cirugía
  - Indicador
    - Años
    - 1.- 18-20    2.- 21-30
    - 3.- 31-40    4.-41-50
    - 5.- 51-60    6.- 61-65
  - Escala de medición
    - Cuantitativa continua
  
- PESO
  - Definición conceptual
    - Medida antropométrica que expresa el volumen corporal
  - Definición operacional
    - Volumen corporal

- Indicador
  - 1 MENOR 50
  - 2 51- 60
  - 3 61-70
  - 4 71-80
  - 5 MAYOR DE 80
  - Escala de medición:

Cuantitativa continua

- ESTADO FISICO
  - Definición conceptual
  - La American Society of Anesthesiology (ASA) recomienda la clasificación de riesgo anestésico de acuerdo al estado físico del paciente, circunstancias que pueden afectar las decisiones sobre el riesgo perioperatorio y el manejo, a través de una escala que califica del 1 al 6 según su estado clínico
  - Definición operacional
  - Es una clasificación que pretende evaluar el estado físico previa a la realización de una intervención quirúrgica.
  - Indicador: Escala de la ASA
    - I: Paciente sano sin antecedente o patologíaa agregada
    - II: Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica, pero compensada
    - III: Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica descompensada o severa.
    - IV: Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica severa incapacitante o con peligro de muerte V: Paciente que, se le opere o

no, tiene el riesgo inminente de fallecer dentro de las 24 horas siguientes a la valoración

- VI: Paciente declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos con el propósito de trasplante
- Escala de medición:
  - Cualitativa ordinal
- PRESION ARTERIAL
  - Definición conceptual
  - Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.
  - Definición operacional
  - Presión de la sangre, con una variación no mayor al 30% de la presión arterial basal, durante el transanestésico, para considerarlo eficaz
  - Indicador: Milímetros de mercurio
    - 1.- 5% menor que la basal
    - 2.- 10% menor que la basal
    - 3.- 15% menor que la basal
    - 4.- 20% menor que la basal
    - 5.- más del 20 % de la basal
    - 6.- incremento del 10% de la basal
    - 7.- más del 10% mayor que la basal
  - Escala de medición:
    - Cuantitativa continua
- FRECUENCIA CARDIACA

- Definición conceptual:
  - Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo.
- Definición operacional:
  - Número de pulsaciones por unidad de tiempo; con una variación no mayor al 30% de la frecuencia cardiaca basal para considerarlo eficaz
- Indicador
  - 1.- 5% menor que la basal
  - 2.- 10% menor que la basal
  - 3.- 15% menor que la basal
  - 4.- 20% menor que la basal
  - 5.- incremento de más del 20 % de la basal
  - 6.- incremento del 10% de la basal
  - 7.- más del 10% mayor que la basal
- Escala de medición:
  - Cuantitativa discreta
- Escala Numérica Análoga de dolor
  - Definición conceptual
    - Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores.
  - Definición operacional
    - Escalas de valoración del dolor son métodos clásicos de medición de la intensidad del dolor, y con su empleo podemos llegar a

cuantificar la percepción subjetiva del dolor por parte del paciente, y ajustar de una forma más exacta el uso de los analgésicos, comparando la eficacia si el paciente tiene ENA menor de 6 y no requiere analgésico adicional

- Indicador: DOLOR
- 1.- ENA de 0 a 3
- 2.- ENA de 4 a 7
- 3.- ENA de 8 a 10
- Escala de medición:
  - Cuantitativa discreta
- Sitio Efecto guiado por sistema TCI de fentanil
  - Definición conceptual
    - Infusión Controlada por objetivo (TCI)
  - Definición operacional
    - Se mantendrá la Analgesia con Fentanil a dosis de 0.002 a 0.035 mcg/ml al sitio efector durante toda la cirugía
  - Indicador
    - Ng/ml
  - Escala de medición:
    - Cuantitativa Discreta
- Sitio Efecto guiado por sistema TCI de dexmedetomidina
  - Definición conceptual
    - Infusión Controlada por objetivo (TCI)
  - Definición operacional



- Se usara Dexmedetomidina en modelo farmacocinetico de Dick a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml
- Indicador
  - Ng/ml
- Escala de medición
  - Cuantitativa Discreta
- Sitio Efecto guiado por sistema TCI de propofol
  - Definición conceptual
    - Infusión Controlada por objetivo (TCI)
  - Definición operacional
    - Se mantendrá la hipnosis con Propofol a dosis de 1 a 10 mcg/ml al sitio efector
  - Indicador
    - Mcg/ml
  - Escala de medición
    - Cuantitativa Discreta

## Instrumentos de recolección de datos

- Respuesta hemodinámica
- Escala numérica de evaluación del dolor
- Escala de nausea y vomito postoperatorio
- Satisfacción
- Consentimiento informado

## Aspectos éticos y medidas de seguridad para el estudio

### Aspectos éticos

- El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.
- Una vez aprobada la investigación por el Comité de Enseñanza e Investigación y Bioética del Hospital Central Norte de PEMEX, se recabará el consentimiento informado de los pacientes.
- El estudio será realizado por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para que garanticen su bienestar. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos, además de que la probabilidad de los beneficios esperados supera los riesgos predecibles.

### Medidas de seguridad

- **Medidas de seguridad para los sujetos de estudio**
- Todos los pacientes contarán con una valoración preanestésica

- Se recabara el consentimiento informado de anestesia general y para participación en protocolos de investigación previo procedimiento anestésicoquirúrgico
- Durante el procedimiento se llevar acabo monitoreo no invasivo de signos vitales
- Durante el estudio, se proporcionará atención médica apropiada en caso de algún evento-adverso. Se informara al sujeto cuando necesite atención médica por alguna(s) enfermedad(es) intercurrente(s) que haya(n) sido detectada(s). Todos los eventos adversos se reportaran inmediatamente y se dará tratamiento médico específico y seguimiento

## Aspectos logísticos

### Pasos:

1. Selección del paciente que va a ser sometido a colecistectomía laparoscópica
2. Se verifica que el paciente cumpla con criterios de inclusión para protocolo y valoración pre anestésica completa
3. Se explica procedimiento al paciente y se realiza firma de consentimiento informado
4. Comprobación si en sala se cuenta con máquina de anestesia con circuito semicerrado, bombas de perfusión TCI y monitor funcionales.
5. Se monitoriza al paciente con PANI, EKG, FR, FC y pulsioximetría previo a la medicación con registro de signos basales.
6. Inducción anestésica fentanil a dosis de 0.003 mcg/ml al sitio efector, Propofol a dosis de 4 mcg/ml al sitio efector, bloqueo neuromuscular con rocuronio 0.6 mg/kg posteriormente intubación endotraqueal
7. En el grupo A, se mantendrá plano anestésico hipnosis con Propofol a dosis de 1 a 10 mcg/ml al sitio efector y Analgesia con Fentanil a dosis de 0.002 a 0.035 mcg/ml al sitio efector más Dexmedetomidina en modelo farmacocinético de Dick a 0.2 ng/ml

8. El grupo B, se mantendrá plano anestésico hipnosis con Propofol a dosis de 1 a 10 mcg/ml al sitio efector y Analgesia con Fentanil a dosis de 0.002 a 0.035 mcg/ml al sitio efector más Dexmedetomidina en modelo farmacocinetico de Dick a 0.4 ng/ml
9. El grupo C, se mantendrá plano anestésico hipnosis con Propofol a dosis de 1 a 10 mcg/ml al sitio efector y Analgesia con Fentanil a dosis de 0.002 a 0.035 mcg/ml al sitio efector más Dexmedetomidina en modelo farmacocinetico de Dick a 0.6 ng/ml
10. Se les administrara medicación complementaria con protector de mucosa gastrica (Ranitidina 50 mg/ Omeprazol 40 mg), antiemetico (Ondansetron 4 mg), aine con efecto en viscera hueca (Metamizol 15 mg/ kg), un coadyuvante (Paracetamol 1 GR) y opioide debil (Tramadol 100 mg), siempre y cuando no tengan contraindicación
11. Se registrará tiempo quirúrgico
12. Se registrarán signos vitales cada 15 minutos.
13. Se realizará extubación e ingreso a Unidad de Cuidados Posanestésicos (UCPA)
14. Evaluación de la escala de ENA a la hora 0 (a su ingreso a UCPA), 1, 2 hrs en caso de requerir analgésico subsecuente será a base de AINE, en ENA mayor a 6 se utilizara opioide débil
15. Evaluación de náusea y vómito posoperatorio a la hora 0 (a su ingreso a UCPA), 1, 2 hrs
16. Registro de requerimientos de analgésicos en Unidad de Cuidados Postanestesicos
17. Evaluación de la satisfacción del paciente con el tratamiento analgésico.

Recursos humanos:

- Médico Residente de Anestesiología: Encargado de aleatorizar a los pacientes.

- Médico Residente de Anestesiología: Encargado del registro de las variables y recolección de datos a su egreso de sala quirúrgica
- Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología: Encargado del análisis de las variables.

Recursos materiales:

Cuestionario de evaluación, consentimientos informados, lápiz, goma, sacapuntas, calculadora, computadora e impresora,

Recursos físicos:

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Recursos financieros:

El costo será absorbido por la institución hospitalaria, ya que esta cuenta con los recursos humanos, físicos y materiales para llevarla a cabo.

## Proceso estadístico

Análisis estadístico

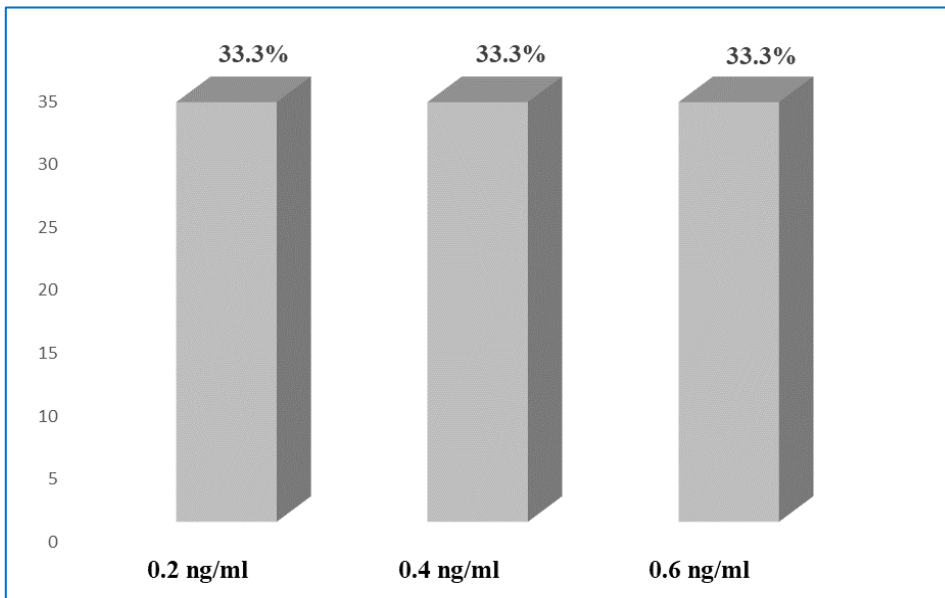
La descripción de los datos fue presentada usando promedios y desviaciones estándar (SD) para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Se realizó un análisis bivariado usando pruebas no paramétricas (Xi cuadrada de Pearson y exacta de Fisher) para evaluar la asociación entre las variables incluidas en el estudio (Tensión arterial, frecuencia cardiaca, ENA basal, una y dos horas, AINES, nivel de satisfacción y presencia de vómito o náusea) por dosis (0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml). También se utilizó la prueba de t de Student para comparar los promedios antes-después de la frecuencia cardiaca y la Tensión Arterial y por último un Análisis de Varianza una vía (ANOVA oneway) para comparar el promedio de dosis de los medicamentos utilizados (Fentanil, Propofol y Dexmedetomidina). Todo el análisis estadístico se realizó con un nivel de significancia de  $p < 0.05$  y se utilizó el programa Stata V.15 para el procesamiento de la información.

## Descripción de la población de estudio

En el presente estudio se incluyó un total de 69 pacientes (100.0%). Por grupos de edad la distribución fue la siguiente: 1.5% (1) 21 a 30 años, 21.7% (15) entre 31 a 40 años, 56.5% (39) entre 41 a 50 años y 20.3% (14) entre 51 a 60 años. Por sexo 56.5% (39) hombres y 43.5% (30) mujeres.

La distribución del peso corporal en los pacientes fue de la siguiente manera: 31.9% (22) entre 61 a 70 kg, 55.1% (38) entre 71 a 80 kg y 13.0% (9) mayor a 81 kg. De acuerdo a la clasificación ASA 84.1% (58) fueron ASA II y 15.9% (11) ASA III. Por otra parte, en la Gráfica 1 se presenta la distribución porcentual del uso de Dexmedetomidina a diferentes dosis representado de la siguiente manera: 33.3% (23) dosis de 0.2 ng/ml, 33.3% (23) 0.4 ng/ml y 33.3% (23) 0.6 ng/ml. El promedio de tensión arterial sistólica basal fue de 130.8 ( $\pm 11.9$ ).

**Gráfica 1.** Uso de Dexmedetomidina a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.



**Tabla 1.** Comparación de la Tensión Arterial (TA) inducción, 15, 30, 45, 60 y 75 min a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml de Dexmedetomidina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

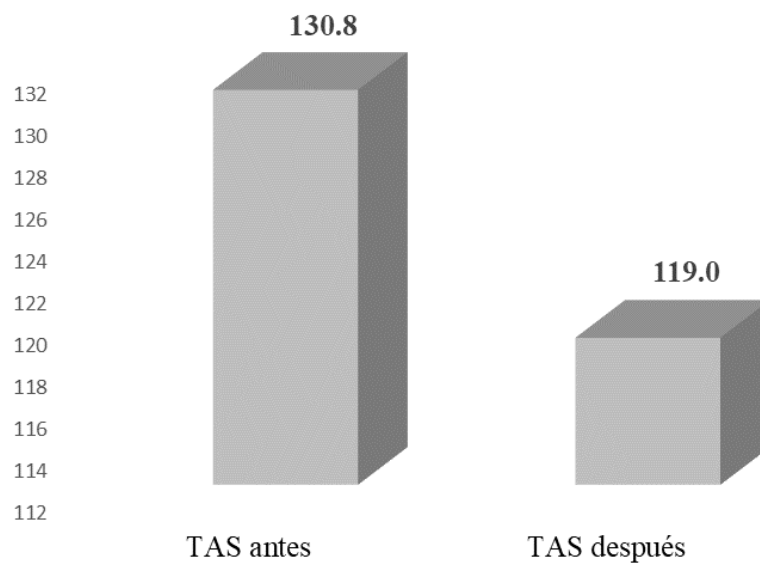
<b>Variables</b>	<b>Dosis 0.2 ng/ml (n=23) n (%)</b>	<b>Dosis 0.4 ng/ml (n=23) n (%)</b>	<b>Dosis 0.6 ng/ml (n=23) n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>TA inducción*</b>				
5% < basal	23 (100.0)	23 (100.0)	23 (100.0)	-
<b>15 minutos*</b>				
5% < basal	21 (91.3)	19 (82.6)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (8.7)	
15% < basal	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (91.3)	
<b>30 minutos*</b>				
5% < basal	14 (60.9)	1 (4.4)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	9 (39.2)	21 (91.2)	0 (0.0)	
15% < basal	0 (0.0)	1 (4.4)	23 (100.0)	
<b>45 minutos*</b>				
5% < basal	14 (60.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	9 (39.1)	4 (17.4)	7 (30.4)	
15% < basal	0 (0.0)	19 (82.6)	15 (65.2)	
10% >basal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.4)	
<b>60 minutos*</b>				
5% < basal	17 (73.9)	2 (8.7)	1 (4.4)	<0.001
10% < basal	6 (26.1)	19 (82.6)	13 (56.5)	
15% < basal	0 (0.0)	2 (8.7)	9 (39.1)	
<b>75 minutos*</b>				
5% < basal	23 (100.0)	4 (17.4)	5 (21.7)	<0.001
10% < basal	0 (0.0)	19 (82.6)	18 (78.3)	

\*Se utilizó una Xi cuadrada para la comparación de proporciones y una Exacta de Fisher

En la Tabla 1 se presenta la distribución porcentual de la tensión arterial a diferentes periodos de tiempo (minutos) por dosis de tratamiento. Podemos observar que a los 15 minutos 91.3% de los pacientes en la dosis 0.2ng/ml su TA fue menor del 5% de la basal en comparación con el grupo de 0.4ng/ml, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). A los 30 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo

de 0.4 ng/ml en comparación con el grupo de 0.2ng/ml (91.2% vs 39.2%) respectivamente en la categoría de TA menor del 10% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). A los 45 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de 0.4 ng/ml en comparación con el grupo de 0.6ng/ml (82.6% vs 65.2%) respectivamente en la categoría de TA menor del 15% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). A los 75 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de 0.2 ng/ml en comparación con el grupo de 0.6ng/ml (100% vs 21.7%) respectivamente en la categoría de TA menor del 5% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

**Gráfica 2.** Comparación de los promedios de la Tensión Arterial (TA) sistólica antes-después en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.



En la Gráfica 2 podemos observar que al comparar la TA antes y después la TA disminuye encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).



**Tabla 2.** Comparación de la Frecuencia Cardiaca (FC) inducción, 15, 30, 45, 60 y 75 min a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml de Dexmedetomidina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Variables	Dosis 0.2 ng/ml (n=23) n (%)	Dosis 0.4 ng/ml (n=23) n (%)	Dosis 0.6 ng/ml (n=23) n (%)	Valor p
<b>FC inducción*</b>				
5% < basal	23 (100.0)	23 (100.0)	23 (100.0)	-
<b>15 minutos*</b>				
5% < basal	21 (91.3)	19 (82.6)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (8.7)	
15% < basal	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (91.3)	
<b>30 minutos*</b>				
5% < basal	14 (60.9)	1 (4.4)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	9 (39.2)	21 (91.2)	0 (0.0)	
15% < basal	0 (0.0)	1 (4.4)	23 (100.0)	
<b>45 minutos*</b>				
5% < basal	14 (60.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
10% < basal	9 (39.1)	4 (17.4)	7 (30.4)	
15% < basal	0 (0.0)	19 (82.6)	16 (69.6)	
<b>60 minutos*</b>				
5% < basal	17 (73.9)	2 (8.7)	1 (4.4)	<0.001
10% < basal	6 (26.1)	19 (82.6)	13 (56.5)	
15% < basal	0 (0.0)	2 (8.7)	9 (39.1)	
<b>75 minutos*</b>				
5% < basal	23 (100.0)	4 (17.4)	5 (21.7)	<0.001
10% < basal	0 (0.0)	19 (82.6)	18 (78.3)	

\*Se utilizó una Xi cuadrada para la comparación de proporciones y una Exacta de Fisher

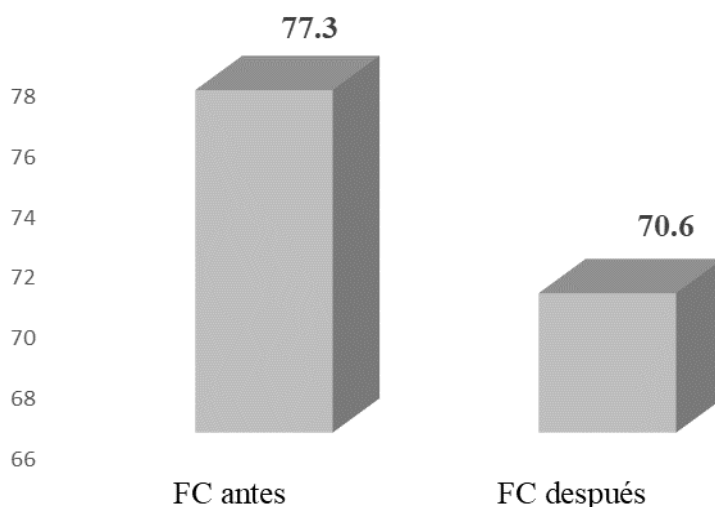
En la Tabla 2 se presenta la distribución porcentual de la frecuencia cardiaca a diferentes periodos de tiempo (minutos) por dosis de tratamiento. Podemos observar que a los 15 minutos 91.3% de los pacientes en la dosis 0.2ng/ml su FC fue menor del 5% de la basal en comparación con el grupo de 0.4ng/ml, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

A los 30 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de 0.4 ng/ml en comparación con el grupo de 0.2ng/ml (91.2% vs 39.2%) respectivamente en la categoría de FC menor del 10% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

A los 45 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de 0.4 ng/ml en comparación con el grupo de 0.6ng/ml (82.6% vs 69.6%) respectivamente en la categoría de FC menor del 15% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

A los 75 minutos el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo de 0.2 ng/ml en comparación con el grupo de 0.6ng/ml (100% vs 21.7%) respectivamente en la categoría de FC menor del 5% de la basal, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

**Gráfica 3.** Comparación de los promedios de la Frecuencia Cardiaca (FC) antes-después en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.



En la Gráfica 3 podemos observar que al comparar la FC antes y después la FC disminuyó encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ).

**Tabla 3.** Comparación de los promedios de la dosis total de Dexmedetomidina, Fentanil y propofol a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml de Dexmedetomidina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Variables	Dosis 0.2 ng/ml	Dosis 0.4 ng/ml	Dosis 0.6 ng/ml	Valor p
	Promedio D.E	Promedio D.E	Promedio D.E	
Dexmedetomidina (mcg)	27.7 (±1.6)	35.3 (±2.9)	53.9 (±5.0)	<0.001
Fentanil (mcg)	670.5 (±36.6)	459.5 (49.7)	351.0 (±16.9)	<0.001
Propofol (mg)	1426.6 (±143.3)	1092.0 (±100.2)	998.8 (±51.0)	<0.001

\*Se utilizó una ANOVA para comparación de promedios

En la Tabla 3 se presenta la comparación de los promedios de los medicamentos utilizados a diferentes dosis, podemos observar que el promedio de Dexmedetomidina fue mayor en la dosis de 0.6ng/ml en comparación con la dosis de 0.2 ng/ml (53.9 vs 27.7) encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). Por otra parte, se puede observar que al reducir la dosis en los grupos de 0.2 y 0.4ng/ml el promedio de Fentanil (670.5) y Propofol (1426.6) es mayor.

**Tabla 4.** Comparación de la escala de dolor ENA basal, una y dos horas a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml de Dexmedetomidina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Variables	Dosis 0.2 ng/ml	Dosis 0.4 ng/ml	Dosis 0.6 ng/ml	Valor p
	(n=23)	(n=23)	(n=23)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>ENA basal*</b>				
0-3	22 (95.7)	23 (100.0)	23 (100.0)	0.363
4-7	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<b>ENA 1 hora*</b>				
0-3	14 (60.9)	18 (78.3)	23 (100.0)	0.002

4-7	9 (39.1)	5 (21.7)	0 (0.0)	
<b>ENA 2 horas*</b>				
0-3	20 (87.0)	23 (100.0)	23 (100.0)	0.101
4-7	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

\*Se utilizó una Xi cuadrada para la comparación de proporciones y una Exacta de Fisher  
En la Tabla 4 se presenta la distribución de los pacientes por la escala de dolor ENA por grupo de tratamiento, y podemos observar que a mayor dosis (0.6ng/ml) la escala de dolor disminuye entre 0-3 y hay menos dolor.

Después de una hora el 100% de los pacientes de la dosis 0.6 ng/ml se encontró en la categoría (0-3) de la escala ENA en comparación con la dosis de 0.2ng/ml donde en la misma categoría (0-3) se encontró el 60.0% de los pacientes, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.002$ ). A las dos horas el 100% de los pacientes en la dosis de 0.6ng/ml se encontró en la categoría de 0- 3, en comparación de la dosis de 0.2ng/ml que correspondió al 87.7%, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.101$ ).

**Tabla 5.** Uso de analgésicos en UCPA a dosis de 0.2, 0.4 y 0.6 ng/ml de Dexmedetomidina en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Variables	Dosis 0.2 ng/ml (n=23) n (%)	Dosis 0.4 ng/ml (n=23) n (%)	Dosis 0.6 ng/ml (n=23) n (%)	Valor p
<b>AINES*</b>	13 (56.5)	5 (21.7)	0 (0.0)	<0.001
<b>NINGUNO*</b>	10 (43.5)	18 (78.3)	23 (100.0)	

\*Se utilizó una Xi cuadrada para la comparación de proporciones y una Exacta de Fisher

En la Tabla 5 se puede observar que el 100% de los pacientes a dosis de 0.6 ng/ml no usaron ningún AINES, en el grupo de 0.4ng/ml 21.7% y en el grupo 0.2ng/ml 56.5%,

encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). Por lo que podemos mencionar que a menor dosis hubo mayor presencia de dolor.

Por otra parte, el 100% de los pacientes se encontró satisfecho y el 100% de los pacientes no presentaron náusea y vómito.

## Discusión

Jaakola et al mostro que la Dexmedetomidina atenuaba el incremento brusco de la frecuencia cardiaca y la presión arterial durante la intubación; Lawrence et al encontró que una sola dosis de dexmedetomidina antes de la inducción de la anestesia general atenuaba los parámetros hemodinámicos durante la intubación y extubación. Sin embargo aún queda el preámbulo de cuanto se modifica la hemodinamia y en que dosis. En la presente investigación encontramos que las dosis utilizadas de Dexmedetomidina no fueron lo suficientemente altas para obtener una variabilidad del 20%, en los parámetros hemodinámicos de frecuencia cardiaca y tensión arterial, la mayor variedad encontrada fue de menos del 15% comparada con la TA basal, obteniéndose una gráfica dependiente de la dosis o de primer orden, que a mayor concentración de Dexmedetomidina mayor efecto en la tensión arterial y frecuencia cardiaca esto en un menor tiempo. Comprobando de forma indirecta la seguridad de la Dexmedetomidina a las dosis utilizadas

Colin et al en un estudio realizado en pacientes voluntarios sanos utilizando solo dexmedetomidina en TCI, encontró que concentraciones de 1.23 ng/ml no proveían una analgesia adecuada para tolerar un corte con bisturí o una lesión térmica por electrocauterio, nosotros encontramos que el dolor postoperatorio dependía de la perfusión de Dexmedetomidina el cual era mejor tolerado a dosis de 0.6 mcg/ml quienes calificaron su dolor según la escala de ENA menor a 3 durante la primera y segunda postoperatoria, requiriendo de AINES los pacientes que fueron manejados con dosis de 0,2 ng/ml. Sin embargo no apostaríamos por la analgesia únicamente a base de dexmedetomidina.

Dutta et al mostro que cuando se utilizaba propofol como inductor con dexmedetomidina las concentraciones de propofol necesarias para sedación disminuían del 60 al 80%. Aho et al encontró que los requerimientos de opioides disminuyen al administrar una perfusión de

dexedetomidina a 0,4mcg/ml, nosotros encontramos que al utilizar la Dexmedetomidina por objetivos los requerimientos de opioides e hipnótico fueron directamente proporcionales a las dosis utilizadas de Dexmedetomidina (a mayor dosis de dexmedetomidina menor uso de opioides e hipnótico).

## Conclusiones

Después de recabar los resultados obtenidos enfocándonos en el uso de Dexmedetomidina en TCI, en anestesia general y basándonos en la literatura podemos concluir que las dosis utilizadas fueron las adecuadas teniendo un buen rango de seguridad, ya que los pacientes manejados con dosis desde 0,2 mcg/ml tuvieron un impacto significativamente bueno, sin embargo con las dosis más altas en este estudio, que fueron a 0,6 mcg/ml obtuvimos mayores beneficios, sin ninguna eventualidad y con una variación no menor del 15% de los parámetros hemodinámicos basales, también inferimos que es un excelente coayudante al disminuir significativamente las dosis de propofol y fentanil atenuando los efectos adversos de ambos, ninguno de los pacientes presento náusea o vómito, el dolor fue mejor tolerado en pacientes con mayor dosis de dexmedetomidina en comparación con los pacientes con dosis bajas de dexmedetomidina, todos los pacientes dijeron estar satisfechos con su manejo anestésico, por lo que recomendamos el uso de Dexmedetomidina en TCI a dosis de 0,6 mcg/ml siempre y cuando no exista contraindicación, que según nuestro estudio fue la dosis óptima en la población petrolera en colecistectomía laparoscópica.

## Anexos

SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
**FORMATO PARA SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO**

**ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

“Eficacia y seguridad del uso de Dexmedetomidina en TCI con el modelo farmacocinético de Dick en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos”

Nombre: \_\_\_\_\_ No. Ficha: \_\_\_\_\_

Edad      Años                      Sexo: 1 masculino / 2 femenino

Peso: \_\_\_\_\_ Kg                      Peso ideal: \_\_\_\_\_ kg                      Talla: \_\_\_\_\_ cm

IMC \_\_\_\_\_

Estado físico de la ASA: 1) I    2) II    3) III    Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Cirugía programada \_\_\_\_\_

Cirugía realizada \_\_\_\_\_

Dosis de dexmedetomidina 1) 0.2ng/ml    2) 0.4ng/ml    3) 0.6ng/ml

RESPUESTA HEMODINAMICA	BASAL 1	INDUCCION 2	15 MIN 3	30 MIN 4	45 MIN 5	60 MIN 6	75 MIN 7	FINALES 8
PRESION ARTERIAL (mmHg) SISTOLICA								
PRESION ARTERIAL (mmHg) DIASTOLICA								
FRECUENCIA CARDIACA (LPM)								

Total de fentanil transanestésico: \_\_\_\_\_ mcg.

Total de propofol transanestésico: \_\_\_\_\_ mcg.

Total de Dexmedetomidina: \_\_\_\_\_ mcg.

Duración del procedimiento quirúrgico: \_\_\_\_\_

Total de analgésicos en su estancia en UCPA: \_\_\_\_\_

SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
FORMATO PARA SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO

**ANEXO 2: ESCALAS DE EVALUACIÓN**

**ESCALA NUMÉRICA DEL DOLOR (EN)**

Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad, el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma.

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<i>Sin dolor</i>										<i>Máximo dolor</i>

1) 0-3 dolor leve 2) 4-7 dolor moderado 3) 8-10 dolor severo

HORA	ENA
1.- 0 BASAL	
2.- 1º primera	
3.- 2º segunda	

Presencia de Nausea y/o Vómito en UCPA	1) NO
LEVE	2) SI
MODERADO	3) SI
SEVERO	4) SI

<b>SATISFACCIÓN</b>	
<b>SI</b>	
<b>NO</b>	



## Referencias bibliográficas

1. Laura N. Hannivoort, M.D., Douglas J. Eleveld, Ph.D. Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2015; 123:357-67)
2. Maud A. S. Weerink, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine, *Clin Pharmacokinet* (2017) 56:893–913 DOI 10.1007/s40262-017-0507-7
3. Xi C, Sun S, Pan C, Ji F, Cui X, Li T (2018) Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery. *PLoS ONE* 13(6): e0199120.
4. Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, Vazquez R, Prerau MJ, Harrell PG, et al. A comparison of propofol and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence. Propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram pattern analysis. *Anesthesiology*. 2014; 121(5):978±89.
5. Ueki M, Kawasaki T, Habe K, Hamada K, Kawasaki C, Sata T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2014; 69: 693–700
6. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, et al. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2015; 123: 357–67
7. Colin P, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Reyntjens KMEM, Absalom AR, Vereecke HEM, Struys MMRF. Dexmedetomidine pharmacodynamics in healthy volunteers: 2. Haemodynamic profile. *Br J Anaesth* 2017; 119: 211–20
8. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 821–8

9. Dutta S, Karol MD, Cohen T, Jones RM, Mant T. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci* 2001;90:172-81.[9]  
Aho MS, Erkola
10. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991;73:112-8.
11. Jaakola ML, Ali-Melkkilä TA, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M.  
Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992;68:570-5.
12. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77:1134-42.
13. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine. A selective alpha 2-adrenoreceptor agonist on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol* 1989;46:33-42.