



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

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

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

**"DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL COMO PREMEDICACIÓN
PARA EL MANEJO DE ANSIOLISIS EN PACIENTES BAJO ANESTESIA
REGIONAL."**

TESIS PRESENTADA POR

BLANCA BERENICE HIDALGO APARICIO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ANESTESIÓLOGO

ASESOR: DR. MIGUEL PINEDA SÁNCHEZ

DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO

FECHA DE EXAMEN: OCTUBRE 2019

LUGAR: HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

CIUDAD DE MÉXICO

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.

**“DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL COMO
PREMEDICACIÓN PARA EL MANEJO DE ANSIOLISIS EN
PACIENTES BAJO ANESTESIA REGIONAL.”**

AGRADECIMIENTOS

¡Alabanza a Dios por mi vida exactamente como es!

Agradezco a mi esposo y a mi hija por darme su amor y apoyo incondicional en todo momento.

A mis padres por caminar a mi lado durante toda mi formación como médico y ahora como especialista; no hay palabras para describir cuan agradecida estoy por ayudarme a llegar hasta este momento.

A mis profesores por compartir su conocimiento y experiencias, ¡Gracias infinitas!

A mis amigos residentes por compartir esta aventura que es única, en donde se juntan todas las emociones a la vez y que sin duda alguna recordaremos con alegría.

ÍNDICE

Agradecimientos	3
Índice	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
Marco teórico.....	10
Diseño metodológico.....	14
Cálculo de la muestra.....	15
Criterios de selección	16
Operacionalización de las variables	17
Definición del plan de procesamiento, presentación de la información y recolección de datos.....	18
Cronograma de actividades	19
Diseño de análisis.....	21
Implicaciones éticas.....	22
Resultados.....	23
Tablas y gráficos	27
Discusión.....	31
Conclusiones.....	32
Anexos.....	33
Bibliografía.....	36

INTRODUCCIÓN

La ansiedad se define como una condición emocional transitoria consistente en sentimientos de tensión, aprehensión, nerviosismo, temor y elevada actividad del sistema nervioso autónomo.

En México la ansiedad ha sido pobremente explorada como factor contribuyente de complicaciones perioperatorias, a pesar de que el miedo y la ansiedad son parte de la experiencia de todo paciente quirúrgico.

En investigaciones previas se ha mencionado que existe relación directa entre ansiedad y percepción del dolor, demostrando que experimentan más ansiedad las mujeres que los hombres, principalmente en legrados, cirugías de mama, tórax y otorrinolaringología.

La sedación es un conjunto de acciones dirigidas a lograr que un paciente se encuentre tranquilo, cómodo, libre de dolor y/o de malos recuerdos mientras se realiza un procedimiento diagnóstico o terapéutico. En vista de que las técnicas anestésicas regionales empleadas frecuentemente en la práctica clínica habitual son procedimientos relativamente traumáticos y dolorosos, se han asociado en múltiples ocasiones a sedación, para hacer este tipo de intervenciones más confortables para el paciente y hacer más fácil la colaboración del mismo.

La reducción de la ansiedad y la disminución de la respuesta neurológica y metabólica al trauma quirúrgico se tornan un requisito a tratar en el plan anestésico, allí la sedación juega un papel fundamental, buscando garantizar una adecuada estabilidad hemodinámica durante técnicas anestésicas locorregionales bajo sedación consciente, siendo esta, la sedación en la que un paciente responde normalmente a estímulos verbales, con preservación de la función cognitiva y la coordinación, sin alteración de la ventilación o de la función cardiovascular.

Los estudios han demostrado que los α_2 - agonistas producen efectos simpaticolíticos, analgesia y sedación dependientes de la dosis y atenúan las respuestas neuroendocrinas y hemodinámicas relacionadas con la cirugía y la anestesia. Estas características sugieren que la dexmedetomidina, que es un agonista- α_2 , es teóricamente un agente apropiado para el uso en anestesia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ansiedad es una condición patológica caracterizada por una sensación de miedo que acompaña a los síntomas somáticos resultantes de la hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La ansiedad preoperatoria se encuentra en una tasa del 60-80% de los pacientes programados para cirugía, e influye de forma desfavorable en la cirugía, la anestesia y, en consecuencia, la curación postoperatoria. También puede aumentar la necesidad de anestésicos, mientras conduce a respuestas fisiopatológicas como la hipertensión y los trastornos del ritmo en tales pacientes; esto indica que el tratamiento de ansiedad debe ser una parte inseparable del tratamiento quirúrgico.

Los pacientes a quienes se les administra anestesia locorregional pueden presentar diversos grados de ansiedad durante el transanestésico; dicha ansiedad sucede por enfrentarse a un procedimiento, estar con personal desconocido, la misma condición y enfermedad, «temores irreales» generados por comentarios de personas conocidas. Debido a lo planteado anteriormente, nos lleva a la pregunta de investigación: ¿Qué grado de ansiolisis causa la dexmedetomidina intranasal a los pacientes bajo anestesia regional?

JUSTIFICACIÓN

Reducir el estrés y la ansiedad durante la cirugía electiva reduciría las disfunciones de los órganos y complicaciones al disminuir la respuesta neurohormonal a la cirugía, lo que hace necesario el uso de medicamentos adyuvantes en el manejo del paciente quirúrgico y la ansiedad.

El uso de dexmedetomidina tiene efectos sedantes y analgésicos, sin causar depresión respiratoria. El uso de este medicamento induce una sedación donde el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar con los médicos y enfermeras. Es eficaz en la prevención y en el control de los cuadros de tolerancia y/o abstinencia a otros sedantes y psicotrópicos. Comparada con otros sedantes, la dexmedetomidina se ha asociado con una menor incidencia de delirio.

Es esto por lo que se considera como una excelente opción en el tratamiento de la ansiedad previo a una intervención quirúrgica, logrando así que mejore la calidad en el procedimiento anestésico y el pronóstico de los pacientes que son atendidos en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el grado de ansiolisis que causa la dexmedetomidina intranasal en los pacientes bajo anestesia regional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar la presencia de ansiedad en pacientes que serán sometidos a anestesia regional.
- Observar si existen efectos secundarios tras la administración de dexmedetomidina vía intranasal.
- Medir el tiempo de inicio de acción de la dexmedetomidina vía intranasal.
- Establecer el tiempo de aparición de efectos clínicos de la dexmedetomidina vía intranasal.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

La dexmedetomidina intranasal como premedicación causa ansiolisis en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional.

HIPÓTESIS ALTERNA:

La dexmedetomidina intranasal como premedicación no causa ansiolisis en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional.

HIPÓTESIS NULA:

No existe diferencia entre el grado de ansiedad y la aplicación de dexmedetomidina intranasal en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional.

MARCO TEÓRICO

Los pacientes a quienes se les administra anestesia locorreional pueden requerir de medicamentos adyuvantes debido a que presentan diversos grados de ansiedad durante el transanestésico. Dicha ansiedad se presenta por enfrentarse al procedimiento, desconocimiento del área del quirófano, con personal desconocido, por su misma condición y enfermedad «temores irrales» comentados por personas no capacitadas, como familiares y amigos, acerca del dolor y riesgos anestésicos (1) (2).

En los procedimientos con bloqueo espinal o peridural, existen signos que indican que la anestesia se encuentra instalada, como el bloqueo motor y sensitivo, efectos hemodinámicos, vasodilatación periférica, etc., y sin embargo el paciente refiere continuar presentando «dolor», ocasionado por su ansiedad. El manejo del paciente inicia aplicando fármacos adyuvantes: ansiolíticos, opioides, etc., que en ocasiones son suficientes; sin embargo, podría necesitar incrementos en las dosis, con el riesgo potencial de alcanzar niveles de sedación profunda llegando incluso a la anestesia general, ya sea inhalatoria, endovenosa, o balanceada (1) (3).

Dentro de los fármacos que por sus cualidades se pueden utilizar como adyuvantes en anestesia están los agonistas alfa 2 adrenérgicos (α_2), que proporcionan sedación, ansiólisis e hipnosis, además de analgesia y simpaticólisis (4).

Los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos se utilizan en la práctica clínica desde mediados de 1970 para el tratamiento de hipertensión arterial, descongestivo nasal, sedante y finalmente como coadyuvante anestésico y de la analgesia regional; así como para otras condiciones, como el alcoholismo y la drogadicción. Se localizan en el sistema nervioso central y periférico a nivel de los ganglios autonómicos en sitios presinápticos y postsinápticos. Se han descrito tres subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos: α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} con una afinidad y homología entre ellos de 70 a 75%. Estos receptores se encuentran distribuidos en diversas estructuras del organismo con diferentes densidades y cada uno de ellos es responsable de respuestas específicas (5).

La dexmedetomidina (DDT) es un fármaco considerado como agonista α_2 puro dada su afinidad a receptores en proporción de 1,620:1 α_2 : a y con mayor selectividad para los receptores α_{2A} . Así como otros agonistas α_2 incorpora un anillo imidazólico en su estructura y el isómero activo de la medetomidina, activa los receptores α_2 -adrenérgicos cerebrales adrenérgicos y espinales, inhibiendo la transmisión neuronal, causando hipnosis y analgesia. La activación presináptica de los receptores α_2 inhibe la liberación de norepinefrina y por lo tanto interrumpe la propagación de señales dolorosas; mientras que la activación postsináptica en el sistema nervioso central limita la actividad simpática y disminuye la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (5) (6).

La DDT fue aprobada por la FDA en 1999 para sedación en adultos durante la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos por un período no mayor a 24 horas; otras utilidades son como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico (5) (7).

Los usos principales de la DDT son los siguientes:

1. Uso Preanestésico: La sedación y la ansiolisis son elementos fundamentales para una buena medicación anestésica, los antagonistas α_2 tienen ambos efectos.
2. Uso transanestésico: Los agonistas α_2 disminuyen la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatorio como postoperatorio; también se han demostrado menores requerimientos de anestésicos, tanto narcóticos como anestésicos inhalatorios. Otro de los efectos de estos medicamentos observados en el sistema nervioso central es la capacidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que la anestesia sea intravenosa, inhalatoria o regional.
3. Uso postanestésico: Los agonistas α_2 son de utilidad en los enfermos agitados hipertensos en la unidad de cuidados postanestésicos. Diferentes estudios reportan menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administro algún agonista α_2 antes o durante la cirugía o incluso como analgésicos para el control de dolor durante el mismo posoperatorio (5) (6) (8).

Farmacocinética.

El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoclorhidrato. Su peso molecular es de 236.7 y su fórmula es $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$. El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco con un punto de fusión de $157^\circ C$. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico que causa precipitación en presencia de hidróxido sódico. Media la dexmedetomidina sus efectos a través de la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina) (6) (4) (9).

La activación de las proteínas G se traduce en una serie de acontecimientos que modulan la actividad celular. Estos acontecimientos biológicos comenzarían con la inhibición de la enzima adenilciclase, al reducir la concentración de 3'-5' adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). Aunque la inhibición de la adenilciclase sería un efecto casi universal de la estimulación del receptor α_2 , el descenso de la concentración de AMPC no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados; se han propuesto una serie de mecanismos alternativos para detallarlos, entre los que se encuentran:

- La apertura de canales de calcio dependientes del voltaje.
- El aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas.

La apertura de diferentes tipos de canales de potasio hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal (9) (10).

A dosis sedantes, disminuye de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso. A nivel de los receptores, ejerce su acción hipnótico-sedante; a nivel del locus ceruleus mediante su unión a los receptores α_2 de este grupo celular, provoca una disminución dosis-dependiente de la liberación de noradrenalina, disminuye a su vez la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño (9).

La dexmedetomidina es eliminada por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. La depuración total de la dexmedetomidina en el organismo se calcula en 39 L/h (0.54L/h/kg) (6) (9).

Farmacodinamia

Renal: induce diuresis, posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales (9) (10).

Pancreático: la estimulación de los receptores α_2 localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provoca al disminuir la secreción de la insulina.

Secreción gástrica: se disminuye por la activación de los α_2 adrenorreceptores 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 (9) (6) (10).

Antisialogogo: la disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina, por lo que se ha utilizado para disminuir la secreción de saliva en situaciones como durante la intubación con fibra óptica, resulta exitosa sin cambios en la saturación arterial o aumento del dióxido de carbono corriente (6) (10) (4)

Respiratorio: los efectos ventilatorios de los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. La dexmedetomidina a concentraciones que producen una sedación considerable, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO₂, 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 hipercápnica; 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 incidencia de infarto al miocardio y la muerte en cirugía no cardíaca oscila entre el 1 y 5%. 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). Aunque la dexmedetomidina no tiene efectos directos sobre la fibra miocárdica, la disminución del gasto cardíaco puede deberse a cambios en la frecuencia cardíaca o al aumento de la postcarga. El ascenso inicial de la presión arterial tras su administración se debe al estímulo de los receptores α_2 postsinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de frecuencia cardíaca reflejo debido a la estimulación de los barorreceptores por depresión simpática de origen central, manteniendo el tono vagal sin oposición (6) (9) (10).

Actualmente se han estudiado diversos métodos de administración de forma eficaz, segura, como lo es la administración endonasal de diversos fármacos, la cual es relativamente de fácil acceso, no invasiva, rápida, sencilla y nos permitirá simplificar el uso de esta droga (11) (12).

En adultos, la superficie de la mucosa nasal es de aproximadamente 150 a 180 cm², de los cuales 5 a 10 cm² constituyen el área olfatoria que también parece capacidad de absorber fármacos. El volumen teórico máximo de administración intranasal recomendado en humanos es de 150-180 μ L por fosa, aunque la distribución de este volumen dependerá de varios factores como el sistema de administración y la posición de la cabeza (11) (13)

Xiang Wu y cols. Encontraron que la dexmedetomidina intranasal puede reducir los requerimientos de anestésicos y que a dosis de 2mcg/kg se observan mejores resultados en adultos. (14)

Chengxiang Lu y cols reportaron el uso de la dexmedetomidina intranasal como premedicación obteniendo un efecto perioperatorio favorable de ansiolisis sin prolongación en la recuperación de la anestesia y efectos hemodinámico modestos (15).

Existen diversos estudios que demuestran la eficacia y seguridad de fármacos administrados por vía intranasal tanto en pacientes adultos y pediátricos, en los cuales se demuestra que el uso de la dexmedetomidina a dosis de 1mcg/kg intranasal (13) (16) (17). Está indicado en situaciones en las que requiere un efecto relativamente rápido y seguro para sedación y analgesia (18) (19) (20).

DISEÑO METODOLÓGICO

UNIVERSO DE TRABAJO: Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego

EXPERIMENTAL: Se realiza la imposición de una maniobra por parte del investigador y se observa el desarrollo de ésta en el tiempo.

LONGITUDINAL: Es un estudio longitudinal, es decir que se sigue a los pacientes a través del tiempo, ya que el seguimiento se realiza de un punto al futuro es prospectivo.

PROSPECTIVO: La obtención de la información ocurre después de sucedida la maniobra y el resultado.

COMPARATIVO: Puede utilizarse para establecer una asociación entre dos o más variables.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó en base a la fórmula de comparación de 2 o más proporciones con un 15% de pérdidas. Cada grupo se integró de 23 pacientes, con un total n = 46 pacientes.

B1. Comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES (Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)	
Indique número del tipo de test	
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	2 BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
P_1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	50%
P_2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	90%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	19
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	23

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Derechohabiente del ISSSTE
- Edad de 18-65 años
- Ambos sexos
- Estado físico ASA I/II
- Pacientes programados para tratamiento quirúrgico bajo anestesia espinal, mixta o peridural.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No acepte procedimiento
- Alergia a Dexmedetomidina
- Paciente con bradicardia
- Paciente con bloqueo AV completo
- Paciente con valvulopatias
- Pacientes hemodinámicamente inestables
- Pacientes adictos a drogas intravenosas, intranasal o inhaladas.
- Pacientes con obesidad

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cambio de técnica anestésica.
- Paciente inestable durante transanestésico.
- Técnica de anestesia regional parcial.
- Uso de fentanyl en cualquiera de sus vías de administración.
- Uso de benzodiacepinas IV.
- Uso de Ketamina IV.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Aplicación de medicamento	Son las acciones que se efectúan para la administración de un medicamento, por algunas de sus vías de aplicación, con un fin determinado.	Es la aplicación o no de dexmedetomidina	Cualitativa	Nominal	Chi cuadrada

VARIABLE DEPENDIENTE:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Ansiedad (agitación)-sedación.	Grado de agitación o sedación que presenta el paciente al momento de la valoración según la escala de RASS	+4 combativo +3 muy agitado +2 agitado +1 inquieto 0 despierto y tranquilo -1 somnoliento -2 sedación leve -3 sedación moderada -4 sedación profunda -5 sin respuesta	cuantitativa	Discreta	T de Student

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Tiempo de vida en años cumplidos de la persona referida	Cuantitativa	Discreta	T de student
Sexo	La totalidad de las características de la estructura reproductiva, función, fenotipo y genotipo.	Características genotípicas de la persona referida	Cualitativa	Nominal	Chi cuadrada
Peso	La masa o la cantidad de peso de un individuo	Cantidad de kilogramos de peso del individuo que se miden en la báscula	Cuantitativa	Continua	T de student
Talla	La distancia que hay del suelo a la corona de la cabeza con el cuerpo de pie y totalmente extendido sobre una superficie plana	Medida en metros del individuo que se miden con una cinta métrica o con una báscula	Cuantitativa	Continua	T de student
Hipotensión	Cifra de tensión arterial media por debajo de 60 mmHg	Tensión arterial media por debajo de 60 mmHg Tx. efedrina 5-10mg IV dosis respuesta.	cuantitativa	discreta	T de student
Bradycardia	Numero de latidos cardiacos por debajo de 60 latidos por minuto	Frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto. Tx. atropina 10mcg/Kg IV dosis respuesta.	cuantitativa	discreta	T de student

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente estudio se realizará en el Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”, previa aprobación por del Comité de Bioética e Investigación del Hospital, en pacientes sometidos a cirugía programada bajo anestesia regional. Previa valoración preanestésica y explicación del procedimiento, así como riesgos y posibles complicaciones se solicitará autorización del paciente con firma de consentimiento informado. Se aplicará un ensayo clínico controlado: comparativo, experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y doble ciego.

Se utilizará una tabla de números aleatorizados para dividirlos en 2 grupos, cada uno de 23 pacientes, con un total de 46 pacientes:

Grupo A: Dexmedetomidina a 1mcg/kg intranasal aforado a 1ml.

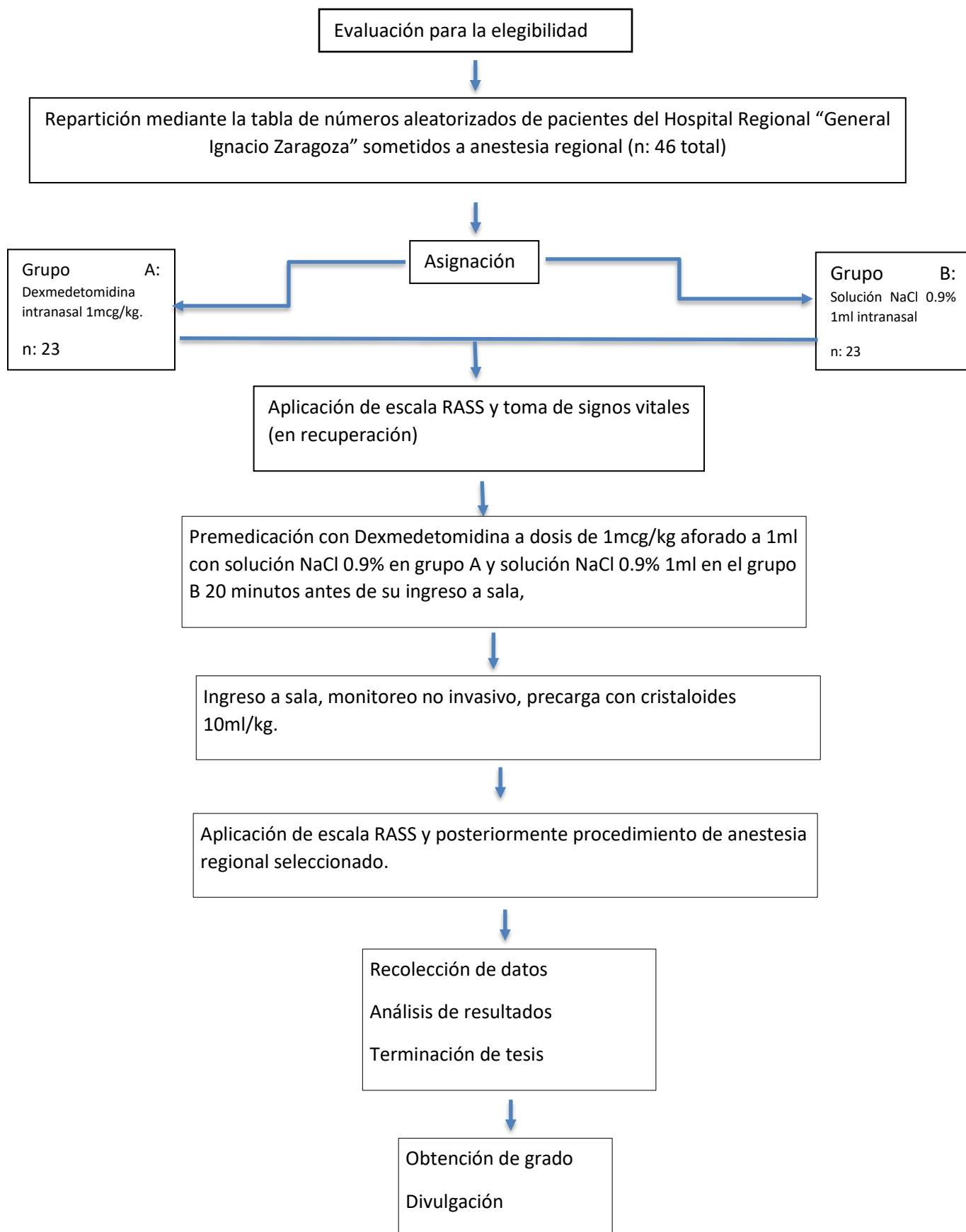
Grupo B: Solución NaCl 0.9% 1ml intranasal.

Se realiza doble cegamiento: el paciente y el anestesiólogo responsable de la sala no sabrán a que grupo de investigación pertenece.

Serán ingresados y se colocara acceso venoso periférico calibre #18-20, con solución cristaloide. Se aplicará escala RASS y toma de signos vitales en recuperación, posteriormente se aplicará dexmedetomidina intranasal con jeringa estéril desechable de insulina a dosis de 1mcg/kg de peso aforado a 1cc al grupo A y solución fisiológica 1cc al grupo B; se dará latencia de 20 minutos. A su ingreso a sala se realizará monitoreo no invasivo (presión arterial no invasiva, oxímetro de pulso, ECG DII y V5, termómetro percutáneo), se aplicará una precarga con solución cristaloide a 10ml/kg de peso para disminuir el riesgo de hipotensión y se valorará nuevamente la escala RASS previo al procedimiento de anestesia regional.

Se realiza anestesia regional con técnica ya conocida y seleccionada por anestesiólogo a cargo de acuerdo al procedimiento quirúrgico (bloqueo peridural, subaracnoideo o mixto) haciendo uso exclusivamente de anestésicos locales.

Los datos serán recabados por un tercer investigador. La selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos en la recolección de la información se resume en el siguiente flujograma de decisión, el desarrollo puntual del estudio se describe en el punto 7.2. Se incorpora hoja de recolección de datos (Anexo 1) y consentimiento informado para participar en el estudio de investigación médica (Anexo 2).



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Sept 2019
Elaboración de protocolo						
Registro del protocolo						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Elaboración de tesis						
Elaboración y divulgación del artículo						

DISEÑO DE ANÁLISIS

Se realizará el análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas a través de frecuencias, porcentajes y las cuantitativas con promedio y desviación estándar. Se realiza la estadística inferencial inicialmente de las variables cualitativas por medio de Chi cuadrada y las cuantitativas con t de Student. Se utilizará el paquete estadístico Epi Info 7.2.3.0 para Windows. (Epi Info™, division of Health Informatics & Surveillance (DHIS), center for Surveillance, Epidemiology & Laboratory Services (CSELS)).

IMPLICACIONES ÉTICOS

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial marca recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª. Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong en septiembre de 1989. Con el propósito de la investigación médica con seres humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos, profilácticos y la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad.

Como puntos importantes refiere:

El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos. Dicho comité debe ajustarse a las leyes y regulaciones del país en que se lleva a cabo la investigación.

Los médicos deben abstenerse de emprender proyectos de investigación en seres humanos a menos que tengan la certeza de que los peligros que entrañan se consideran previsibles. Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del participante y en su personalidad.

Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cuidadoso para darse cuenta si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte en la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial.

En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hace imposible obtener un consentimiento informado, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un pariente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional.

Se tomará en cuenta lo especificado en el artículo 21 que menciona: para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos (21).:

La justificación y los objetivos de la investigación.

Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;

Las molestias o los riesgos esperados;

Los beneficios que puedan observarse;

Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;

La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;

La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;

La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;

El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;

La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y que, si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación (21).

Se cumple con lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud de los Estados Unidos Mexicanos en relación a los aspectos éticos en seres humanos, que dispone en el Título Segundo Capítulo uno del artículo 13 que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Además del artículo 14 donde refiere que la investigación que se realice en seres humanos debe desarrollarse conforme a las bases:

Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo

Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles

Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal

Deberá ser realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación

Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso

Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud

Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite (21).

Se ha considerado en este estudio con las descripciones del título cuarto, artículo 83 respecto a la bioseguridad de las investigaciones, que mencionan que el investigador principal tendrá a su cargo:

Determinar los riesgos reales y potenciales de las investigaciones propuestas y, en caso de que se aprueben por parte de las comisiones de la institución de salud, darlos a conocer a los investigadores asociados y al demás personal que participará en la investigación;

Determinar el nivel apropiado de contención física, seleccionar las prácticas microbiológicas idóneas y diseñar procedimientos para atender posibles accidentes durante la investigación e instruir al personal participante sobre estos aspectos;

Reportar a la Comisión de Bioseguridad las dificultades o fallas en la implantación de los procedimientos de seguridad, corregir errores de trabajo que pudiera ocasionar la liberación de material infeccioso y asegurar la integridad de las medidas de contención física (21).

La dexmedetomidina está avalada por la FDA para su uso como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico.

Como lo cita la NOM – 006 SSA3 2011. Para la práctica de la Anestesiología, todo paciente que reciba procedimiento anestésico recibirá oxígeno suplementario y monitorización de constantes vitales con PANI, ECG, Oxímetro de pulso y termómetro.

Se realizará la valoración preanestésica completa que permita identificar factores de riesgo que considerar para el procedimiento anestésico-quirúrgico y el presente estudio, prevaleciendo siempre los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.

La preparación del fármaco se realizará bajo técnica aséptica, así como su aplicación con jeringas desechables no reutilizables. Se utilizará un fármaco nuevo por paciente.

RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos, se estudiaron 46 pacientes divididos en 2 grupos de forma aleatoria. En el Grupo A el 52.17% perteneció al género femenino y el 47.83% al masculino, la media de edad fue de 48 DE 11.19 años; en el Grupo B el 39.13% perteneció al género femenino y el 60.87% al masculino, la media de edad fue de 51 DE 11.39 años (Tabla 1).

Referente a la clasificación de la sociedad americana de anestesiología para estimar el riesgo anestésico, predominó en ambos grupos el ASA II. 95.65% para el Grupo A versus 82.61% del Grupo B. (Grafico 1).

La técnica regional más frecuente en el Grupo A fue el bloqueo retrobulbar (otros) con un 34.78%. En el Grupo B predominaron las técnicas neuroaxiales con 34.78% (Grafico 2).

En cuanto a la valoración de la ansiedad, se observó que en el tiempo 0 destacó RASS +1 (inquieto) en ambos grupos, 69.57% para el grupo A versus 56.52% en el grupo B sin encontrarse diferencia significativa entre ambos. Con respecto al tiempo 1 el RASS predominante en el grupo A fue RASS 0 (despierto y tranquilo) 73.91% contra 43.48% en el grupo B que también presentó RASS +1 en 30.43% de los casos. Con diferencia significativa a través de la prueba X^2 se obtuvo $p < 0.05$ (Grafico 3).

Dentro de los efectos hemodinámicos analizados encontramos bradicardia en 3 pacientes del Grupo A versus un paciente del grupo B, la hipotensión se presentó en un paciente en ambos grupos.

TABLAS Y GRÁFICOS

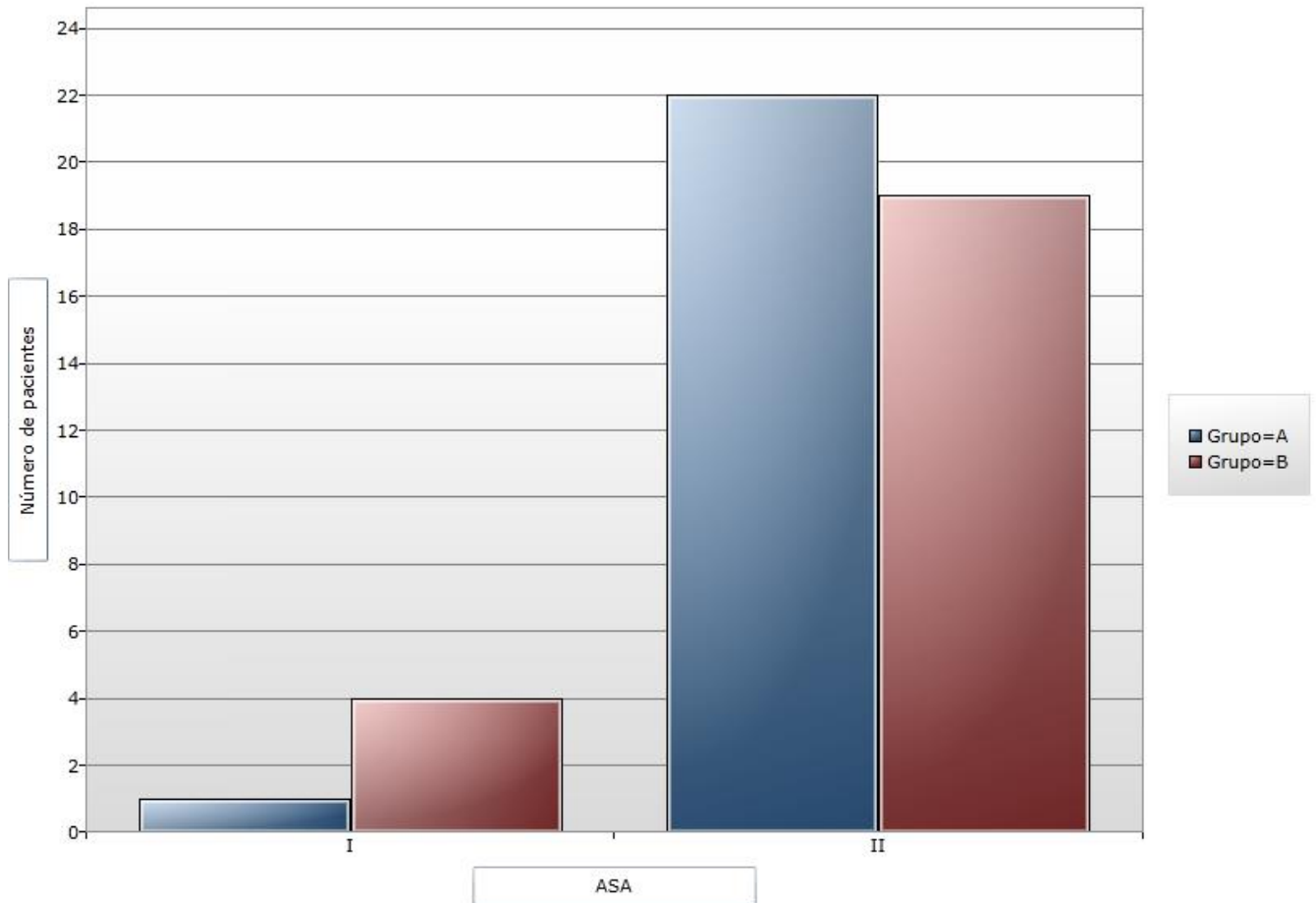
Tabla 1. Datos demográficos

	Grupo A		Grupo B	
Género	Fem 52.17%	Mas 47.83%	Fem 39.13%	Mas 60.87%
Edad	48 DE 11.19 años.		51 DE 11.39 años.	
Talla	1.61 DE 9.10 cm.		1.63 DE 7.02 cm.	
Peso	73 DE 10.5 kg.		78 DE 11.62 kg.	

Se observa en el grupo A predominio de género femenino del 52.17% versus 39.13% del grupo B. En cuanto al género masculino prevaleció un 60.87% en el grupo B contra 47.83% del grupo A.

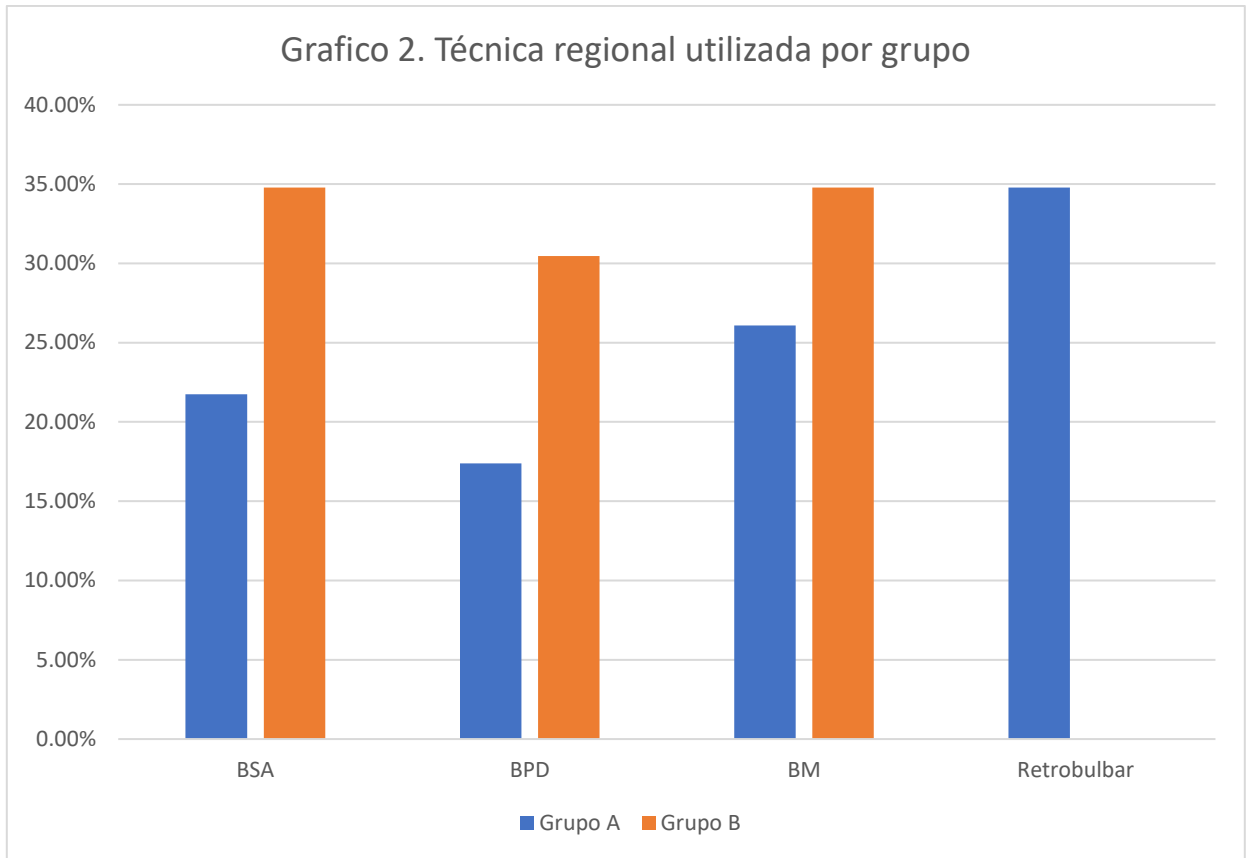
Fuente: hoja de recolección de datos.

Grafico 1. Clasificación ASA



Se aprecia que el riesgo anestésico predominante en ambos grupos fue ASA II. En el grupo A 95.65% versus 82.61% para el grupo B.

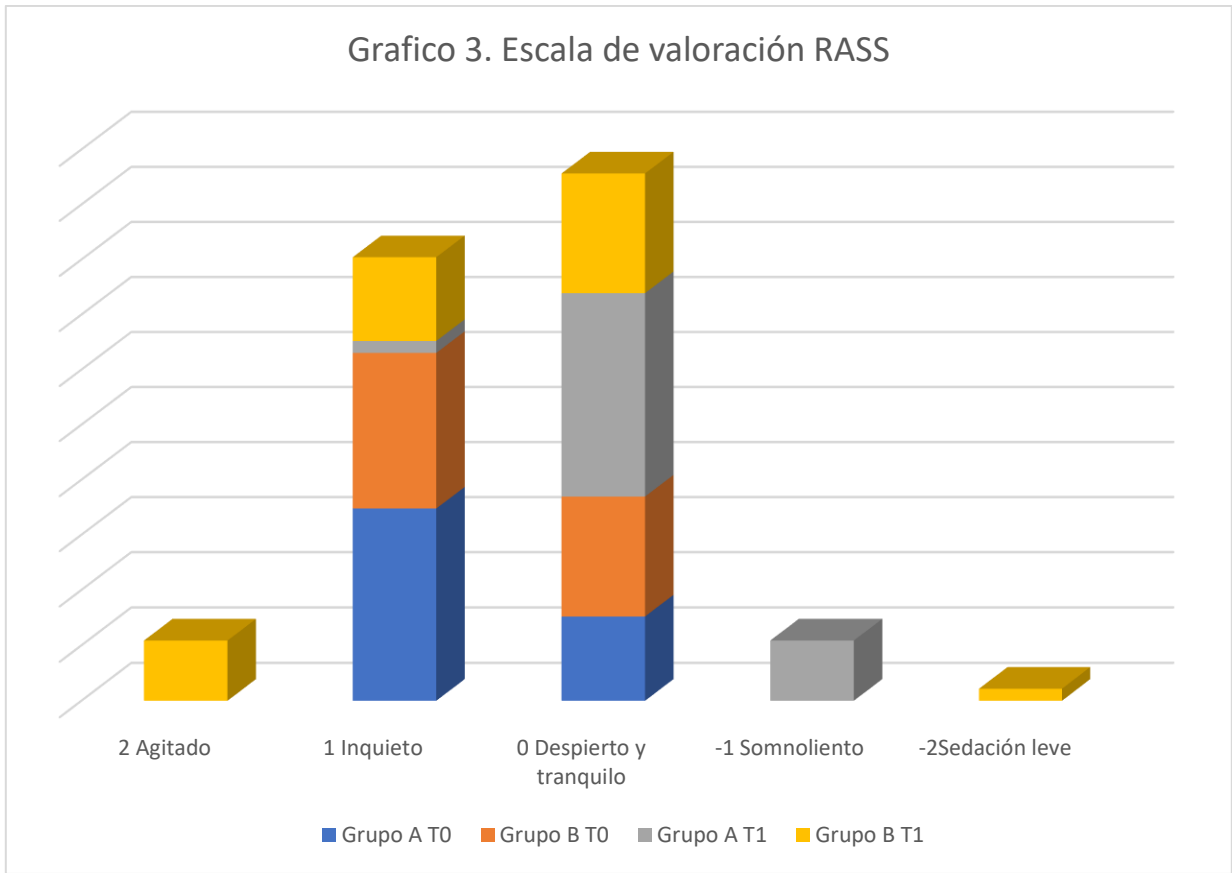
Fuente: Hoja de recolección de datos.



En el grupo A la técnica regional más frecuente fue el bloqueo retrobulbar (otros) con 34.78%. Para el grupo B predominaron las técnicas neuroaxiales con 34.78%.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 3. Escala de valoración RASS



En el tiempo 0 el Grupo A tuvo 69.57% en RASS +1 versus 56.52% del Grupo B. En cuanto al tiempo 1 en el grupo A prevaleció RASS 0 con 73.91% contra 43.48% del grupo B. Con diferencia significativa a través de la prueba X^2 se obtuvo $p < 0.05$.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

DISCUSIÓN

Según los resultados reportados en nuestro estudio, encontramos una disminución de la ansiedad con el uso de dexmedetomidina intranasal en los pacientes sometidos a anestesia regional de aproximadamente 1 o 2 puntos en la escala RASS, dato que concuerda con lo estudiado por Chengxiang Lu y cols en 2016.

En cuanto a la presencia de ansiedad, se observó que fue una constante para ambos grupos, lo cual es consistente con el meta análisis realizado por Hun y colaboradores en 2017 en donde se menciona que la dexmedetomidina intranasal es un método reciente para reducir el estrés y la ansiedad que presentan los pacientes antes de la anestesia.

Referente a la presencia de efectos secundarios, el grupo A presentó bradicardia e hipotensión que respondieron a la administración de vasopresores sin necesidad de alguna otra maniobra. Lo cual es consistente con los resultados de Chengxiang Lu y cols en 2016 donde concluyeron que la dexmedetomidina intranasal como premedicación induce un efecto sedante perioperatorio favorable, ansiolisis sin prolongación en la recuperación de la anestesia y efectos hemodinámicos modestos.

Analizando la dosificación y la vía de administración de la dexmedetomidina consideramos que a dosis de 1mcg/kg de peso es efectiva siempre y cuando se dé el tiempo de latencia necesario para la aparición de efectos clínicos; se observó que en el 80% de los casos estudiados se presentó aproximadamente de 35 a 40 minutos de haber aplicado el fármaco, lo que es coincidente con los resultados que publicaron Xian Wu y cols en 2016 los cuales daban latencia de 40 minutos tras la administración intranasal.

CONCLUSIONES

El uso de dexmedetomidina intranasal como premedicación causa ansiolisis en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional.

El beneficio directo de la dexmedetomidina intranasal se puede ver al disminuir la ansiedad, no deprimir la ventilación, presentar mínimos efectos secundarios y ser una vía de administración no invasiva, lo que mejoraría la atención y calidad en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional.

Sin embargo, es necesario realizar estudios en poblaciones que se encuentren en los extremos de la vida para estandarizar resultados concluyentes.

ANEXOS

Anexo 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

*Título del protocolo: **Dexmedetomidina intranasal como premedicación para el manejo de ansiolisis en pacientes bajo anestesia regional.***

Investigadores: Dra. Blanca Berenice Hidalgo Aparicio. Residente de 3er año del servicio de anestesiología.

Dr. Miguel Pineda Sánchez. Jefe del servicio de anestesiología

Dra. Mirna Magali Delgado Carlo. Médico adscrito al servicio de anestesiología y titular de la cátedra de anestesiología.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Nombre del paciente: _____.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, doble ciego) en paciente a quienes serán llevados a cirugía mayor no cardíaca evaluando el grado de ansiolisis que ocasiona la dexmedetomidina intranasal como premedicación en los pacientes sometidos a anestesia regional.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Reducir el estrés y la ansiedad durante la cirugía electiva reduciría las disfunciones de los órganos y complicaciones al disminuir la respuesta neurohormonal a la cirugía, lo que hace necesario el uso de medicamentos adyuvantes en el manejo del paciente quirúrgico y la ansiedad.

El uso de dexmedetomidina tiene efectos sedantes y analgésicos, sin causar depresión respiratoria. El uso de este medicamento induce una sedación donde el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar con los médicos y enfermeras. Con el presente estudio se pretende demostrar que la dexmedetomidina intranasal causa ansiolisis en los pacientes que serán sometidos a anestesia regional demostrando el beneficio del medicamento como premedicación lo cual dicho de otra forma se traduce a disminución de la ansiedad y miedo al momento de la anestesia regional, menor dolor, menor estancia hospitalaria por esta causa, menor costo

institucional por internación y mayor calidad de la atención al derechohabiente.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Determinar el grado de ansiolisis que causa la dexmedetomidina intranasal en los pacientes bajo anestesia regional.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

En el presente estudio solamente se toman como riesgos asociados todos aquellos impredecibles sobre todo los asociados a efectos adversos propios de los medicamentos o reacciones anafilácticas, como reacciones simpáticas que pudieran comprometer a un paciente.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Firma paciente y/o representante
legal

Firma testigo

Firma Anestesiólogo que informa

Firma testigo

Anexo 2.

**Hospital Regional General Ignacio Zaragoza
Coordinación de enseñanza e investigación
Jefatura de Anestesiología**

**Título: Dexmedetomidina intranasal como premedicación para el manejo de ansiolisis en
pacientes bajo anestesia regional.**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____ Grupo: _____
 RFC: _____ Genero: M: ___ F: ___ Edad: _____ Peso: _____ Kg.
 Talla: _____ cm.
 Tecnica regional utilizada: BSA _____ BPD _____ BM _____ Riesgo ASA: _____

Escala RASS de sedación-agitación				
Puntaje	Clasificación	Descripcion	Basal T0.	T1 (20 min)
+4	Combativo	Violento, peligro inmediato para el grupo		
+3	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o cateteres		
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin proposito, lucha contra el ventilador		
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos violentos o agresivos		
0	Despierto y tranquilo			
-1	Somnoliento	No esta plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos		
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos		
-3	Sedación moderada	Movimiento de apertura ocular a la voz, sin contacto visual		
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estimulo fisico		
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estimulo fisico		

Efectos secundarios				
	Si	No	Tratamiento	Dosis total
Hipotension				
Bradicardia				

BIBLIOGRAFÍA

1. SA OL, K MS, et al. Dexmedetomidina peridural en anestesia regional para disminuir la ansiedad. *Revista mexicana de anestesiología*. 2008 octubre-diciembre; 31(4).
2. Jaquelyn VM, René BSJ. Ansiedad preoperatoria en procedimientos anestésicos. cirugía y cirujanos. 2010 marzo-abril; 78(2).
3. Mingir t, Ervatan Z, et al. Spinal Anaesthesia and Perioperative Anxiety. *Turk J Anaesth Reanim*. 2014; 42.
4. Carrillo-Torres O, Arenas-Venegas Ad, et al. Comparación de los efectos clínicos entre dexmedetomidina vía oral e intranasal para sedación preanestésica en niños entre 2 y 10 años. *Revista mexicana de anestesiología*. 2014 octubre-diciembre; 37(4).
5. JL GG, I LR. Eficacia de la dexmedetomidina como medicación anestésica vs midazolam en pacientes pediátricos. *Anestesia en México*. 2016 mayo-agosto; 28(2).
6. Weerink MAS, Struys MMRF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Open access. 2017 enero; 56.
7. Ebru TK, Aydın G. Effects of dexmedetomidine infusion during spinal anesthesia on hemodynamics and sedation. *LIBYAN JOURNAL OF MEDICINE*. 2018 Enero; 13.
8. BOT AL, MICHELET D, al e. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva anestesiologica*. 2015 octubre; 81(10).
9. Orlando CT, Guadalupe PSM. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. *Revista mexicana de anestesiología*. 2014 enero-marzo; 37(1).
10. Alfonso J, Reis F. Dexmedetomidina: Rol Actual en Anestesia y Cuidados Intensivos. *Revista Brasileña de anestesiología*. 2012 enero-febrero; 62(1).
11. Garcia Piñas CE, Javier Rg. Analgesia posoperatoria con dexmedetomidina intranasal en cirugía laparoscópica diagnóstica. *Interciencia*. 2012 julio-septiembre; 3(3).
12. N N, SA S, WA A, et al. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction. *Int. international journal of oral & maxillofacialsurgery*. 2013 julio; 42(7).
13. P G, R H, et al. Comparison between intranasal dexmedetomidine and intranasal ketamine as premedication for procedural sedation in children undergoing MRI: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal Anesthesia*. 2014 febrero; 28(1).
14. Wu X, Hang LH, et al. Intranasally Administered Adjunctive Dexmedetomidine Reduces Perioperative Anesthetic Requirements in General Anesthesia. *Yonsei Medical Journal*. 2016 julio; 57(4).
15. Lu C, Zhang LM. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative Premedication for Patients Undergoing Suspension Laryngoscopy: A Randomized Double-Blind Study. *PLOS one*. 2016 Mayo.
16. VM Y, TW H, et al. A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children.. *Anaesthesia*. 2012 noviembre; 67(11).
17. JH J, KN K, JY K, et al. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2017 septiembre; 64(9).
18. HJ K, WJ S, et al. The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017 Mayo; 38.
19. MA RO, C CJ, et al. Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico. *Medicina intensiva*. 2014 Mayo; 38(1).

20. B LS, M.A. GC, et al. Medicación preanestésica con dexmedetomidina intranasal y midazolam oral como ansiolítico. Un ensayo clínico. Anales de pediatría. 2014 Enero; 81(4).
21. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 23 de diciembre de 1986. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del reglamento (DOF 02/04/2014).