



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS”

***“Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la
concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la
consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia
total intravenosa”***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

“ANESTESIOLOGÍA”

P R E S E N T A:

DR. JUAN ALBERTO LIRA LUCIO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR

CIUDAD UNIVERSITARIA CDMX. ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

Dr. HECTOR SANTILLAN PAREDES

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Hospital Central Norte, PEMEX.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Dra. Nancy Fabiola Escobar Escobar

Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología.

Hospital Central Norte, PEMEX

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Dr. Jorge Ivan Urbiera Arciniega.

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología.

Hospital Central Norte, PEMEX

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mamá y papá, los héroes de mi historia, quiero dedicar estas líneas a ustedes con el corazón rebosante de agradecimiento. Su presencia y apoyo constante en mi vida ha sido una luz guía de cada paso de mi viaje académico.

A mis queridos maestros, cuyas enseñanzas han sido la brújula que ha guiado mi travesía académica. Este trabajo es el resultado de su arduo trabajo, paciencia y dedicación. Su pasión por la enseñanza ha sido una fuente constante de inspiración, y su compromiso con la excelencia ha dejado una marca indeleble en mi formación.

Y por supuesto, A mis queridos compañeros de residencia, quienes han sido faros luminosos en esta travesía académica, cada uno de ustedes ha dejado una huella imborrable en este viaje. Gracias por ser mi red de apoyo en los momentos de estrés y por compartir las alegrías en los momentos de triunfo. su amistad ha sido mi mayor regalo y motivación.

Este logro no solo representa mi esfuerzo, sino también la influencia positiva que han tenido cada uno de ustedes en mi vida y mi formación. Agradezco a cada uno por ser testigos de mi crecimiento, por ser confidentes leales y por celebrar cada pequeño paso de este camino conmigo. Este logro es nuestro, porque lo hemos construido juntos.

Con amor eterno,.

Alberto Lira

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

ÍNDICE General

ÍNDICE General	4
Índice de figuras	6
Índice de Tablas	6
Resumen	7
MARCO TEÓRICO	9
Ansiedad Preoperatoria	9
Determinantes de la ansiedad preoperatoria	9
Evaluación de la ansiedad perioperatoria	10
Efectos de la ansiedad perioperatoria.....	12
Manejo de la ansiedad pre operatoria.....	13
Pre medicación anestésica.....	14
Dexmedetomidina	16
Farmacocinética de la Dexmedetomidina.....	16
Modelos farmacocinéticos	18
Farmacodinamia de la dexmedetomidina:	18
Dexmedetomidina en adultos mayores.	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	27
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVO GENERAL.....	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
METODOLOGÍA:	29
Tamaño de muestra	29
Criterios de Inclusión:.....	29
Criterios de exclusión:	30
Criterios de eliminación:	30
Selección de participantes	31
Recursos materiales:	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	39
Resultados	42
Análisis demográfico:	42
Ansiedad preoperatoria en pacientes sometidos a anestesia general en el HCN.	44
La dexmedetomidina intranasal disminuye la severidad de ansiedad	46
La dexmedetomidina intranasal disminuye la Ce de propofol al LOC.	48
La premedicación con dexmedetomidina los requerimientos anestésicos	50
Efecto sobre Índice de Estado de Paciente y Retorno al estado de Consciencia	52

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Efecto sobre las variables hemodinámicas	53
<i>Discusión</i>	56
<i>Limitantes</i>	64
<i>Conclusiones:</i>	65
<i>Suplementarios</i>	66
<i>Anexos:</i>	71
<i>Referencias:</i>	74

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Índice de figuras

Figura 2 Correlación entre APAIS y EVA-A	46
Figura 3 Boxplot nivel de ansiedad referida	47
Figura 4 Boxplot Ce a la pérdida del estado de consciencia	49
Figura 5 Ce min y max de propofol y fentanil	50
Figura 6 Boxplot Dosis totales de anestésicos	51
Figura 7 Variables hemodinámicas previa premedicación	54
Figura 8 Variables hemodinámicas al ingreso a sala	54
Figura 9 Variables hemodinámicas al LOC	55
Figura 10 Variables hemodinámicas al ROC	55

Índice de Tablas

Tabla 1 Características farmacocinéticas de la Dexmedetomidina	17
Tabla 2 Objetivo y plan de análisis estadístico por variable	36
Tabla 3 Variables demográficas	43
Tabla 4 Ansiedad perioperatoria	44

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Resumen

Introducción La premedicación operatoria es una técnica que muestra múltiples beneficios en la calidad de atención de paciente, satisfacción, requerimientos farmacológicos, prevención de delirium posoperatorio, agitación en diferentes grupos etarios. El uso de benzodiazepinas se asocia a eventos adversos y riesgo de morbilidad posoperatorio, la dexmedetomidina intravenosa es un fármaco con un amplio margen de seguridad en este grupo etario, mientras que su uso vía intranasal ha demostrado beneficios en comparación de su administración intravenosa en niños y adultos jóvenes, sin embargo, el impacto en el LOC y ROC de pacientes geriátricos y efectos hemodinámicos no ha sido estudiado.

Objetivo Identificar el impacto de diferentes dosis de dexmedetomidina (0.5, 0.7 mcg/kg) vs placebo intranasales durante la premedicación anestésica en la concentración a sitio efecto de propofol y fentanil por TCI para el LOC y ROC de pacientes entre 50-80 años derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX que son sometidos a anestesia general.
Metodología: Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, probabilístico, analítico de 60 pacientes entre 50-70 años sometidos a anestesia general intravenosa premedicados con dexmedetomidina a dosis de 0.5, 0.7 vs SS 0.9% vía intranasal. Se evaluará el impacto en el LOC, ROC, parámetros hemodinámicos (FC, TA, SAT, FR)

Plan de análisis estadístico: Se evaluará en el programa estadístico Rstudio Libre para MacOs. Se evaluará la diferencia de media entre la concentración a sitio efecto de Propofol, fentanil al momento del LOC y ROC. Se empleará la prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis según la distribución muestras. Los efectos hemodinámicos serán evaluados determinando los cambios respecto al basal en los tres grupos. Se considerará significativo un valor de $p < 0.05$.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Resultados

Se observó una incidencia de 88% de ansiedad preoperatoria en adultos mayores, la cual el más 50% es de severidad moderada. La premedicación con dexmedetomidina intranasal disminuye la severidad de la ansiedad autoevaluada por los pacientes. Disminuye la concentración a sitio efecto de Propofol para alcanzar la pérdida de la consciencia en ambos esquemas, disminuye el consumo de Propofol mg/kg/min, no demostró disminuir la dosis de opioide, afectar la Ce para el ROC. No tiene repercusiones hemodinámicas estadísticamente significativas.

Conclusiones: La premedicación con dexmedetomidina intranasal es una técnica eficaz y segura en la disminución de la ansiedad perioperatoria en adultos mayores, con sinergia con el Propofol que conlleva a la disminución de los requerimientos de la Ce para alcanzar el LOC y la CeMax durante el perioperatorio.

MARCO TEÓRICO

Ansiedad Preoperatoria.

La ansiedad es un sentimiento vago e incómodo, de fuente a menudo inespecífica y desconocido para el individuo. Es una sensación subjetiva desagradable como la sensación de muerte inminente(1). La ansiedad y miedo es un evento común previo al ingreso a quirófano, la incidencia en adultos se reporta desde el 15% hasta el 80% en pacientes quienes serán sometidos a cirugía electiva (2,3). Esto conlleva un alto impacto en problemas asociados a la atención sanitaria como: dificultad de toma de accesos venosos periféricos, fluctuaciones autonómicas, relajación mandibular retardada e incrementos en los requerimientos de fármacos anestésicos (4).

El papel del anestesiólogo en el manejo y atención de la ansiedad preoperatoria es un fenómeno fundamental en el acto quirúrgico. Múltiples factores asociados al ambiente, a la intervención quirúrgica y al mismo acto anestésico forman parte de este fenómeno. El rol del médico anestesiólogo en la atención de este hecho es único, al preparar al paciente previo a la intervención, guiar la técnica anestésica y monitorización transoperatoria y la monitorización en la unidad de cuidados posquirúrgicos. (3)

Determinantes de la ansiedad preoperatoria

La ansiedad perioperatoria es un fenómeno multifactorial. La atención al miedo a una intervención quirúrgica estará determinado por componentes: propios del paciente como personalidad, edad, antecedentes quirúrgicos, diagnóstico, pronóstico, expectativas; factores asociados a la intervención quirúrgica: Intervención de urgencia, circunstancia, anestesia, complicaciones

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa asociadas e incluso factores socioculturales, económicos y de conocimiento de procedimientos sanitarios (3). Pacientes jóvenes, de género femenino, necesidad de anestesia general y cirugías obstétricas u oncológicas se han asociado a mayores niveles de ansiedad. Otros factores han sido inconsistentes en otros estudios, como el diagnóstico oncológico, disciplina quirúrgica y nivel educativo (5). El antecedente de cáncer se ha reportado que puede tener un riesgo incrementado de 2.26, el género femenino OR de 2, el antecedente síntomas depresivos OR 3.22, antecedentes psiquiátricos menores OR de 5.93, tabaquismo de OR 7.47. Otro factor que se ha observado es el antecedente de una mala experiencia en el evento anestésico (5).

Evaluación de la ansiedad perioperatoria

La ansiedad es un elemento subjetivo que requiere de instrumentos para evaluación, estudio y comparación. Existen múltiples técnicas que van desde la evaluación numérica o visual analoga hasta instrumentos de medición. Entre los instrumentos de evaluación destacan: Inventario de rasgo-estado de ansiedad (STAI por sus siglas en ingles), la Escala Hospitalaria de ansiedad – depresión (HADS-A, por sus siglas en ingles) o el Sistema de medición de evaluación de desenlaces reportado por pacientes (PROMIS). El Cuestionario STAI es la herramienta más empleada probablemente, constituye de un cuestionario que evalúa dos espectros de la ansiedad, STAIS-S (state, estado), evalúa el estado de ansiedad en ese momento; STAIS-t (trait, rasgo) que evalúa la tendencia secundaria a la personalidad del sujeto a preocuparse sobre situaciones (3).

En 1996 se desarrolló la escala de Información y Ansiedad preoperatoria de Ámsterdam (APAIS), el cual es un cuestionario simplificado diseñado específicamente para la evaluación de ansiedad en el perioperatorio. (3). El APAIS es un cuestionario de seis ítems autoinformado que ha sido validado para evaluar la ansiedad preoperatoria. La escala se divide en dos subescalas que exploran

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa tres aspectos de la ansiedad preoperatoria: anestesia, cirugía (ítems 1, 2, 4 y 5) y necesidad de información. (puntos 3 y 6). Cada pregunta se califica con una escala de cinco punto de la escala de Likert, donde un valor de 1 indica “no ansioso” en absoluto y 5 significa “extremadamente ansioso”. puntos de corte para la puntuación global establecida por los autores de la versión original son 11 y hasta 13 años, cuando se utiliza para la investigación (2,3). El cuestionario APAIS ha sido validado en múltiples idiomas, en 2017 un grupo de investigadores españoles realizaron la validación del cuestionario con la adaptación de los términos asociados a las intervenciones quirúrgicas en la población hispanohablante (Ilustración. 1) para esta validación el análisis unifactorial mostró que buenos patrones de ajuste (error cuadrático medio de aproximación: 0,05, índice de ajuste normado: 0,99, bondad de ajuste estadística: 0,99 con una alta consistencia interna (alfa de Cronbach: 0,84) y una correlación con la Escala de Ansiedad de Goldberg (ICC: 0,62 (IC 95%: 0,55 a 0,68), demostrando que esta es una herramienta útil en la evaluación de ansiedad perioperatoria(2,6).

Ilustración 1 Cuestionario APAIS. Validación en español.

Original items	Spain items
1. I am worried about the anaesthetic.	1. Estoy preocupado por la anestesia
2. The anaesthetic is on my mind continually.	2. Pienso en la anestesia continuamente
3. I would like to know as much as possible about the anaesthetic.	3. Me gustaría saber lo máximo posible acerca de la anestesia
4. I am worried about the procedure.	4. Estoy preocupado por la operación
5. The procedure is on my mind continually.	5. Pienso en la operación continuamente
6. I would like to know as much as possible about the procedure	6. Me gustaría saber lo máximo posible acerca de la operación

Ilustración . Muestra los ítems a evaluar en el cuestionario APAIS en idioma español. Validación de cuestionario original. Tabla tomada de Vergara-Romero M, et al. (2)

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Efectos de la ansiedad perioperatoria

Los niveles de ansiedad perioperatoria se han visto asociados a efectos adversos psicológicos y somáticos que conllevan a un impacto anestésico, en los desenlaces quirúrgicos y en el proceso de rehabilitación en eventos menores odontológicos hasta cirugía cardíaca se ha reportado (7). El mecanismo implicado en estos efectos sistémicos no está totalmente comprendido, se postula que estos mecanismos incluyen una producción excesiva de cortisol, resistencia a la insulina y alteraciones simpáticas y vagales. Suponiendo que el paciente pueda continuar experimentando ansiedad más allá del día de la operación mientras está en tratamiento, los niveles elevados de cortisol como respuesta a una ansiedad excesiva pueden suprimir el sistema inmunológico y precipitar complicaciones infecciosas posoperatorias. Otras teorías secundaria al aumento de la morbilidad en el paciente ansioso se asocia con el desarrollo de lesiones secundarias a hipoperfusión miocárdica por disregulación del sistema nervioso autónomo, activación plaquetaria, aumento de la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y procesos inflamatorios exagerados (8). *Kassahun et al* estudiaron las complicaciones en 400 pacientes sometidos a anestesia general, donde se observó principalmente infección del sitio quirúrgico (23,7% frente a 18,6%), fugas anastomóticas (20% frente a 15,1%) y complicaciones pulmonares (16,3% frente a 9,4%) con un OR para complicaciones posoperatorias de 2.12 IC de 1.34 – 3.96 en comparación de los sujetos con un STAIS <40 puntos (7). Las complicaciones más frecuentes en nuestro estudio fueron de naturaleza infecciosa y su prevalencia fue mayor en pacientes ansiosos. *Bayrak et al* reportaron que aquellos pacientes con niveles altos de ansiedad tienen mayor variabilidad hemodinámica transoperatoria con mayores niveles de tensión arterial sistólica, diastólica, valores más altos de frecuencia cardíaca y niveles más bajos de saturación de oxígeno (9). Por consiguiente, la identificación de la ansiedad antes de una cirugía y la comprensión de su

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

importancia personal en los pacientes de cirugía general son aspectos clínicamente relevantes. Esto se debe a que, además de influir negativamente en la recuperación posoperatoria, la ansiedad preoperatoria representa un malestar psicológico que probablemente aumenta el sufrimiento del paciente. En este sentido, es esencial, además de cumplir con la obligación legal de obtener el consentimiento informado, implementar diversas intervenciones para abordar este malestar y modificar las actitudes de los pacientes en la evaluación pre anestésica.

Manejo de la ansiedad pre operatoria.

El manejo de la ansiedad perioperatoria requiere de la participación multidisciplinaria de todo el equipo quirúrgico, estrategias de información y atención se han desarrollado por parte de trabajo social, enfermería y en especial por parte de anestesiología, la forma más eficaz de controlarla sigue siendo un tema de debate. Múltiples técnicas se han empleado para prevenir la incidencia de ansiedad previa al ingreso al quirófano, entre las que destacan las medidas farmacológicas y no farmacológicas (4). La educación paciente constituye el enfoque principal y ampliamente utilizado. Si bien numerosos estudios han demostrado su eficacia persisten dudas sobre cuáles son los métodos óptimos para impartir educación al paciente. Se ha encontrado evidencia a favor del uso de llamadas por de teléfono, videoconferencias, materiales escritos como trípticos informativos o recursos de vídeo, aunque no han demostrado superioridad en comparación con la interacción personal directa y la comunicación verbal las cales alivian significativamente los síntomas de ansiedad. La aplicación de tecnología como aplicaciones móviles, recursos en línea e incluso las herramientas de realidad virtual se encuentran en estudio sobre su impacto en la disminución de la ansiedad (10). Otras terapias reportadas con resultados diversos son la aplicación de aromaterapia, musicoterapia, acupuntura entre otras que teorizan efectos en el sistema límbico

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa asociados a mecanismos endocrinos y autónomas, con disminución de la actividad adrenérgica. A pesar de estas opciones, en la actualidad, la relevancia clínica de estos hallazgos sigue siendo incierta y se necesitan investigaciones adicionales para explorar más a fondo este tema. En consecuencia, una revisión sistemática enfatizó la importancia de estudios de alta calidad que brinden información adecuada sobre estas medidas (10).

En resumen, la ansiedad preoperatoria sigue siendo una preocupación persistente para los profesionales de la salud y continúa la búsqueda de la estrategia de tratamiento más eficaz. Hasta que se realicen más investigaciones, la evaluación clínica sigue siendo primordial, con intervenciones personalizadas para adaptarse a los requisitos únicos de cada paciente.

Pre medicación anestésica.

La pre medicación es una técnica empleada en pacientes quienes ingresarán a quirófano ampliamente difundida con el fin de: disminuir ansiedad, mejorar satisfacción del paciente, evitar respuesta simpática asociada al estrés, disminuir dolor post operatorio (4,11). Existen diferentes técnicas de premedicación pre anestésicas, que van enfocadas a la administración de diversos fármacos que pueden o no compartir efecto ansiolítico, amnésico, analgésico o hipnótico como: alfa-2-agonistas, benzodiazepinas, simpaticolíticos, gabapentinoides y antidepresivos por diversas vías (intranasal, sublingual, oral) que han demostrado resultados diversos en ensayos clínicos controlados y metaanálisis por la diversidad de efecto clínico estudiado, grupo etario, género, dosis administrada, entre otros (11–15). En un ensayo clínico aleatorizado en mujeres sometidas a anestesia general para cirugía ginecológica el uso de midazolam intramuscular demostró un

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa
aumento en la satisfacción ante el evento quirúrgico y disminución del estrés posoperatorio en comparación del grupo placebo (15)

La administración de fármacos ansiolíticos previa a la canalización de un acceso venoso es una técnica útil para disminuir el estrés ante la punción. Es usada en grupos etarios como pacientes pediátricos para permitir la obtención de un acceso venoso sin uso de contención, disminuir el estrés a la separación de familiares y el ambiente quirúrgico y evitar el rechazo al personal de salud secundario a los efectos psicológicos a largo plazo por la contención (12). A pesar de ser demostrado su eficacia, seguridad y mejora en la calidad de atención los efectos que conlleva durante la inducción anestésica y en un grupo etario de mayor edad (adultos jóvenes y adultos mayores) ha sido poco estudiada, incluyendo las dosis requeridas para pacientes de estas poblaciones.

La pregabalina es un gabapentinoide que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de convulsiones y dolor . Recientemente, una revisión sistemática y un metanálisis ilustraron que hubo evidencia moderada de la eficacia del gabapentín en estados de ansiedad [diferencia de medias. El uso de 150 mg de pregabalina dos veces al día podría atenuar la ansiedad preoperatoria, mejorar la calidad del sueño perioperatorio y reducir las puntuaciones de dolor postoperatorio y analgésico sin aumentar la tasa de efectos adversos (16).

Se administran benzodiazepinas perioperatorias. por sus efectos ansiolíticos, sedantes y amnésicos. El uso de midazolam como premedicación para la inducción de ansiolisis antes de la cirugía. En un ensayo clínico aleatorio doble ciego. En niños en edad preescolar la dosis de

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa midazolam por vía oral (0.5 mg/kg) dieron como resultado ansiolisis efectiva. La dosis de 40 mcg/kg midazolam intravenoso ha sido un ansiolítico activo y con menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios contra el grupo placebo pacientes (8% frente a 21%). Alprazolam oral (0,5 mg 2 h antes de cirugía) proporcionó una ansiolisis significativa y no mostró efectos ahorradores de opioides postoperatoriamente en comparación con placebo. Sin embargo, el uso de benzodiacepinas se asocia a deterioro de la función psicomotora en el posoperatorio temprano (16).

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina (4-[(1S)-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol) es un alfa-2 -agonista con propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas desarrollado en la década de los noventa. Sus indicaciones iniciales fueron para la sedación de pacientes bajo ventilación mecánica en el contexto de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, su uso y gran perfil de seguridad han extendido la indicación como adyuvante en eventos anestésicos fuera y dentro de quirófano. (17)

Farmacocinética de la Dexmedetomidina.

La absorción de dexmedetomidina está descrita en uso intravenosa, múltiples rutas extravasculares se emplean y se encuentran en estudio, en la vía oral la absorción es únicamente del 16% por un amplio efecto de primer paso, se ha descrito su absorción bocal, mucosa, intratecal, etc.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

La distribución de dexmedetomidina una vez en el espacio intravascular tiene una alta afinidad a la albúmina y alfa1-glicoproteína, con una unión del 94%, una vida media de distribución rápida de 6 minutos en individuos sanos. En la *tabla 1* se describen las características farmacocinéticas de la dexmedetomidina.

Tabla 1 Características farmacocinéticas de la Dexmedetomidina

Parametro	Valor
T ½ alfa	6 minutos
T ½ betta	30-45 minutos
T ½ gamma	2.1-3.1 horas
Aclaramiento	8.87 ml/kg/min
Vdss	1031-2460 ml/kg

Tabla 1. Muestra las características farmacocinéticas de dexmedetomidina en población adulta sana, T1/2 alfa = tiempo de vida media alfa, T1/2 beta = tiempo de vida media beta, T1/2 gamma = tiempo de vida media gama , VDss = Volumen de distribución en estado estable.

El metabolismo de la dexmedetomidina se lleva principalmente a nivel hepático, con una tasa de extracción hepática de 0.7. <1% se elimina sin cambios, el 95% vía renal y 46% vía fecal. Su metabolismo es por glucoronidación por la enzima UGT2B10 Y UGT1A4 e hidroxilación por CYP2A6, sus metabolitos son los isómeros G-dex-1 (35%), G-dex 2 (5%) y 0-Glucoronido N-metil-dexmedetomidina (H1) (21%) con actividad menor a 100 veces a la dexmedetomidina. Su vida media de eliminación es de 2.1-3.1 horas. El aclaramiento en adultos jóvenes según el modelo uni-compartimental de Wolf es de 8.87 ml/kg/min. (17)

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Modelos farmacocinéticos

La concentración plasmática objetivo de los diversos modelos farmacocinéticos (PK-PD) de la dexmedetomidina va de los 0.48-8 ng/ml. Las dosis de carga usualmente van de 0.5 – 6 ug/kg/hora y en 5-10 minutos y mantenimiento de 0.1-2.5 ug/kg/hora. Para mantener una sedación según la escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés) entre 0 a -3 se ha descrito una dosis de mantenimiento de 0.2-1,4 ug/kg/hora (17).

El modelo tricompartmental es el que mejor describe el comportamiento farmacocinético de este alfa-2-agonista, se ha observado que los volúmenes de distribución V1, V2 y V3 se correlacionan de forma inversa con la edad de los individuos, peso corporal, masa libre de grasa y albúmina sérica. Mientras que el aclaramiento se correlaciona con la talla, la edad, masa libre de grasa, gasto cardiaco, niveles de albúmina y actividad de la alanina amino transferasa. Pocos estudios han evaluado

Farmacodinamia de la dexmedetomidina:

Sedación: Se describe a la imitación del sueño natural o recuperación de un sueño profundo posterior a un evento de privación, es mediado a nivel central en las vías promotoras del sueño endógenas que se encuentran en el locus coeruleus por la activación de receptores alfa-2 pre y post sinápticos, su mecanismo de acción específico es desconocido. Estos efectos se encuentran en una concentración plasmática entre 0.2-0.3 ng/ml.

Delirium: Su uso en la unidad de cuidado intensivo se ha comparado con benzodiazepinas como el midazolam y Propofol, donde ha demostrado disminución de la incidencia de delirium y

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa agitación, se cree que es por permitir un sueño fisiológico similar al ciclo sueño-vigilia en pacientes reactivos y cooperadores.

Analgesia: La exposición en una sedación ligera no ha mostrado efectos analgésicos cuando es administrada de forma aislada hasta una concentración plasmática de 1.24 ng/ml, cuando se usa acompañada con opioides se ha observado una disminución de la concentración de opioides requerida para disminuir el estímulo nociceptivo. Se cree que estos efectos son mediados por la unión a receptores espinales alfa-2.

Efectos cardiovasculares: Produce respuesta bifásica, la administración en bolo produce un incremento de la tensión arterial sistólica y disminución de la frecuencia cardiaca por contracción de músculo liso vascular, vasoconstricción periférica que se acompaña con bradicardia por reflejo baror eceptor, posteriormente presenta una segunda fase con atenuación de los efectos en las células endoteliales, vasodilatación inhibición de catecolaminas, incrementando la actividad vagal e hipotensión con bradicardia. En sujetos sanos la disminución de la tensión arterial va del 12-27%.

Efectos respiratorios: A concentraciones plasmáticas de 2.4 ng/ml hay mínima depresión respiratoria con preservación de la respuesta ventilatoria por hipercapnia, a dosis mayores se observa hipercapnia, compensando la disminución de volumen tidal, el impulso respiratorio no se ve afectado incluso a dosis supra terapéuticas (14.6 ng/ml).

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Dexmedetomidina en adultos mayores.

La edad no parece tener influencia en la farmacocinética de la dexmedetomidina. Sin embargo, los adultos mayores han demostrado ser más sensibles a los efectos sedantes de la dexmedetomidina (18,19). En 2015 Kim et al. determinaron la DE50 para lograr una sedación libera según la clasificación de Evaluación y Observada Alerta/Sedación (OASS) según el grupo etario, observaron que los adultos >65 años requirieron una dosis inferior de dexmedetomidina posterior a una administración única intravenosa, siendo de 0.35 mcg/kg/hora en una población entre 45-65 años vs 0.25 en la población de 65-78 años para alcanzar un OAA/S, de esta forma concluyeron que la dosis requerida para el mismo efecto clínico deseado fue 21% menor en la población adulta mayor en comparación de los adultos jóvenes. (20) en este estudio se observó se presentó mayor disminución en la tensión arterial media, sin diferencia estadísticamente significativa en comparación del grupo joven, entre sus efectos ha demostrado disminuir la dosis de opioides a partir de 50 microgramos intranasales (dosis media 0.6 mcg/kg) post operatorios con una leve disminución de la tensión arterial, media sin efecto en el sangrado. (21)

Dexmedetomidina intranasal.

El uso de dexmedetomidina ha reportado reducir el riesgo de delirium, uso de opioides en cirugía cardíaca y no cardíaca, agitación pos operatoria, la vía intranasal presenta una alta biodisponibilidad en adultos jóvenes. (18) El uso de dexmedetomidina intranasal en pacientes no cooperadores ofrece la ventaja de disminución de riesgo secundario a agujas en el personal de salud. Uusalo y colaboradores observaron que una dosis de hasta 13 ng/kg intranasal no presenta depresión respiratoria (disminución de la frecuencia respiratoria y Saturación periférica de

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa (oxígeno) con mínimo efecto en la respuesta hemodinámica. (22) La sedación posterior a la administración se presenta 25– 45 minutos luego de la administración intranasal, con mínimos efectos hemodinámicos a comparación de la administración intravenosa, en un modelo tricompartimental en población pediátrico la biodisponibilidad intranasal fue de 83.8% con un aclaramiento sistémico de 0.01 ng/kg/min en pediátricos y adultos sanos la absorción intranasal disminuyo a 40.6-82% con un aclaramiento de 10 ng/kg/min. (23) Demostrando que la edad conlleva a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pre medicación preoperatoria es una técnica ampliamente difundida en la práctica de la anestesiología con el propósito de disminuir la ansiedad, estrés, respuesta simpática a la laringoscopia en los pacientes que serán sometidos a cirugía.

El mayor impacto de las diversas técnicas se ha observado en poblaciones vulnerables donde estas respuestas pueden desencadenar efectos psicológicos, del comportamiento, inmunológicos e incluso impactar en la morbilidad peri operatoria como son los pacientes pediátricos y geriátricos. Las benzodiazepinas son los fármacos más empleados de forma global para este fin, sin embargo en pacientes adultos mayores su uso se ha asociado a delirium post operatorio, deterioro cognitivo, retraso en el despertar anestésico, incremento de la mortalidad y depresión respiratoria, lo cual ha llevado a la disminución de la pre medicación en este grupo etario.

La dexmedetomidina es un alfa-2 agonista que ha demostrado seguridad en pacientes de la tercera edad y disminuyendo la incidencia de las complicaciones reportadas en el grupo de las benzodiazepinas manteniendo al mismo tiempo los beneficios de la pre medicación. La vía intranasal ofrece la ventaja de poder administrarse previo a la toma de un acceso intravenoso, no produce discomfort en el paciente, presenta una latencia menor a la perfusión intravenosa sin uso de bolo y ha demostrado menor impacto hemodinámico en pacientes pediátricos, sin embargo su uso en pacientes geriátricos y los efectos que tienen en las concentraciones plasmáticas de propofol y fentanil para alcanzar la pérdida de consciencia no han sido estudiadas así como el impacto en el requerimiento anestésico para la concentración a sitio efecto estimada para el retorno al estado de consciencia de este hipnótico y opioide.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

El conocimiento del impacto clínico de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en este grupo etario permitirá al médico anestesiólogo tener las consideraciones pertinentes en la titulación guiada por concentración a sitio efecto de fármacos transoperatorios para evitar la sobredosificación durante la inducción anestésica y evitar el retardo del despertar en este grupo vulnerable.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en pacientes de la tercera edad sometidos a anestesia total intravenosa en la concentración a sitio efecto para la pérdida y retorno de la consciencia?

JUSTIFICACIÓN

La ansiedad perioperatoria es un problema de salud con una alta incidencia en la población en general. La presencia de ansiedad perioperatoria conlleva desde la suspensión de procedimientos quirúrgicos, mala experiencia durante procedimientos electivos, disminución en la calidad de atención de los pacientes hasta complicaciones asociadas a la intervención como mayor tasa y severidad de dolor posoperatorio, cambios hemodinámicos perioperatorios, náusea y vómito. Si bien, la presencia de ansiedad perioperatoria no se ha asociado directamente en un incremento de la mortalidad en los pacientes quirúrgicos, en pacientes vulnerables como los adultos mayores puede asociarse a alteraciones neurocognitivas como disfunción cognitiva posoperatoria, delirium posoperatorio y alteraciones cognitivas a largo plazo. Múltiples técnicas e intervenciones ya comentadas previamente han demostrado ser eficaces en el manejo de la ansiedad perioperatoria, pero el origen multifactorial de la misma hace de su manejo complejo, manteniendo la premedicación como una de las técnicas de preferencia para el médico anestesiólogo, sin ser la única acción para tomar. En adultos mayores, las benzodiacepinas no han demostrado disminuir el riesgo de los eventos neurocognitivos asociados a la ansiedad perioperatoria, e incluso pueden incrementar el riesgo de estos y sus complicaciones asociadas, por lo que la búsqueda de otro fármaco es una necesidad. La dexmedetomidina es un fármaco que ha ganado relevancia en la práctica clínica fuera y dentro de quirófano, con propiedades neuro protectoras favorables en el transoperatorio. Recientemente se ha evidenciado su uso eficaz como premedicación en pacientes pediátricos, y su absorción intranasal lo colocan en un lugar prometedor como medicación preoperatoria. Sin embargo, su efectividad y dosis en pacientes mayores no se ha demostrado hasta nuestro conocimiento. El estudio del efecto de la dexmedetomidina como fármaco en la premedicación del adulto mayor y su efecto en las dosis requeridas para la inducción pre anestésica

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa permitirá conocer la eficacia de la técnica ansiolítica y su seguridad de uso previo a la inducción anestésica, permitiendo describir la interacción entre la dosis administrada y las dosis requeridas para alcanzar la pérdida de consciencia.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La pre medicación con dexmedetomidina intranasal disminuye la concentración a sitio efecto (C_e) de propofol requerida para alcanzar el LOC de pacientes geriátricos en un 25% sin afectar la C_e durante el ROC.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Identificar el impacto de diferentes dosis de dexmedetomidina (0.5, 0.7 mcg/kg) vs placebo intranasales durante la pre medicación anestésica en la concentración a sitio efecto de propofol y fentanil por TCI para el LOC y ROC de pacientes entre 50-80 años de edad derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX que son sometidos a anestesia general.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la diferencia en la concentración a sitio efecto de propofol por TCI en la cual se presenta el LOC y ROC en pacientes geriátricos con pre medicación con dexmedetomidina.
- Identificar la concentración a sitio efecto de fentanil por TCI en la cual se presenta el LOC y ROC en pacientes geriátricos.
- Estimar el impacto en el índice de estado de paciente en los pacientes pre medicados con dexmedetomidina durante la inducción anésteica.
- Cuantificar los requerimientos de opioide/hipnótico en pacientes pre medicados vs no pre medicados con dexmedetomidina.
- Comparar los efectos hemodinámicos de dos esquemas de dexmedetomidina intranasal en el paciente geriátrico.
- Evaluar la ansiedad en pacientes geriátricos sometidos a anestesia general pre medicados con dexmedetomidina intranasal.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

METODOLOGÍA:

Se realizó un ensayo clínico, controlado, triple ciego, aleatorizado en derechohabientes adultos mayores (>50 años) sometidos a anestesia total intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés) con infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés) en el departamento de Anestesiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Universo: Derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos entre 50-80 años quienes serán sometidos a anestesia general

Unidad de Observación: Derechohabiente.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se determinó empleando la aplicación con disponibilidad Online del Universidad de California en San Francisco (UCSF, por sus siglas en inglés). Se consideró un efecto clínico esperado de disminución de efecto de 0.25 en el grupo a estudio en la disminución de la Concentración a sitio efecto de Propofol a la pérdida del estado de conciencia. Se asignó un intervalo de confianza 95%, para una población finita de 200 pacientes en un periodo de 3 meses en el registro interno de eventos anestésicoquirúrgico del servicio de anestesiología del Hospital Central Norte del año 2022, se consideró un error beta de 20%, con un tamaño de muestra representativo 60 sujetos. Se realizarán dos grupos, divididos en grupo “X” para aquellos sujetos que recibirán una dosis de dexmedetomidina de 0.5 mcg/kg, “Y” 0.7 mcg/kg, “Z” grupo control con solución salina al 0.9%. La asignación de grupos se realizará a una relación 1:1:1 para un número de sujetos de 20 por cada grupo.

Criterios de Inclusión:

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Paciente ASA I - III, mayores de 50 años sin límite de edad, sometidos a anestesia total intravenosa, con consentimiento informado previo ingreso a sala, quienes recibieran valoración preanestésica en los 3 meses previos a su ingreso a quirófano, sometidos a cirugía electiva.

Criterios de exclusión:

Pacientes ASA IV o mayor, con índice de masa corporal (BMI) >35 o menor a 20, con diagnóstico de ansiedad ya reportado o uso de benzodiazepinas crónico, pacientes con antecedente de dolor crónico con o sin tratamiento con opioides, pacientes con enfermedad hepática conocida Child-Pugh III, enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular <60 ml/1.73 m²SC, con antecedente de alergia a alfa-2-agonistas, con frecuencia cardiaca basal <50 lpm, en descontrol hipertensivo, inhabilidad para comunicar, desorden cognitivo, tabaquismo pesado (Índice Tabáquico >30 cajetillas/año) o consumo de alcohol los últimos 7 días previos a su cirugía.

Criterios de eliminación:

Pacientes que ya recibieron premedicación con dexmedetomidina quienes presentaron inestabilidad hemodinámica de otro origen (choque hipovolémico, anafilaxia) durante el transoperatorio, con tiempo anestésico >240 minutos, pacientes que recibieron benzodiazepinas durante el transoperatorio o adyuvantes como sulfato de magnesio o dexmedetomidina, sujetos con un tiempo de administración dexmedetomidina-inducción <15 minutos o >60 minutos. Pacientes quienes revocaron consentimiento informado.

Selección de participantes

Entre septiembre y noviembre del 2023 1473 pacientes fueron sometidos a un procedimiento anestésico en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. 980 pacientes tenían una edad 50 años, de los cuales 908 tenían un ASA 1-III. Solo 830 pacientes recibieran cirugía electiva o programada y 244 pacientes fueron sometidos a anestesia total intravenosa. Posterior a la selección exclusión de pacientes, 68 cumplieron con criterios de inclusión y exclusión los cuales fueron incluidos en el estudio. Posterior a la inclusión de los sujetos de participación: dos fueron excluidos por descontrol hipertensivo, dos por cambio de técnica anestésica (uno anestesia combinada, uno por anestesiá general balanceada), 1 por uso de opioide para ROC diferente al propuesto dentro del protocolo, dos por uso de adyuvantes transoperatorios como sulfato de magnesio o lidocaína, dos por un tiempo de administración-inducción menor a 15 minutos o mayor a 60 minutos y un sujeto por antecedente de hipercapniatransoperatoria en cirugía laparoscopica. Diagrama 1. Muestra el proceso de selección de pacientes. Los participantes fueron divididos de forma aleatorizada en tres grupos de 20 sujetos cada uno.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

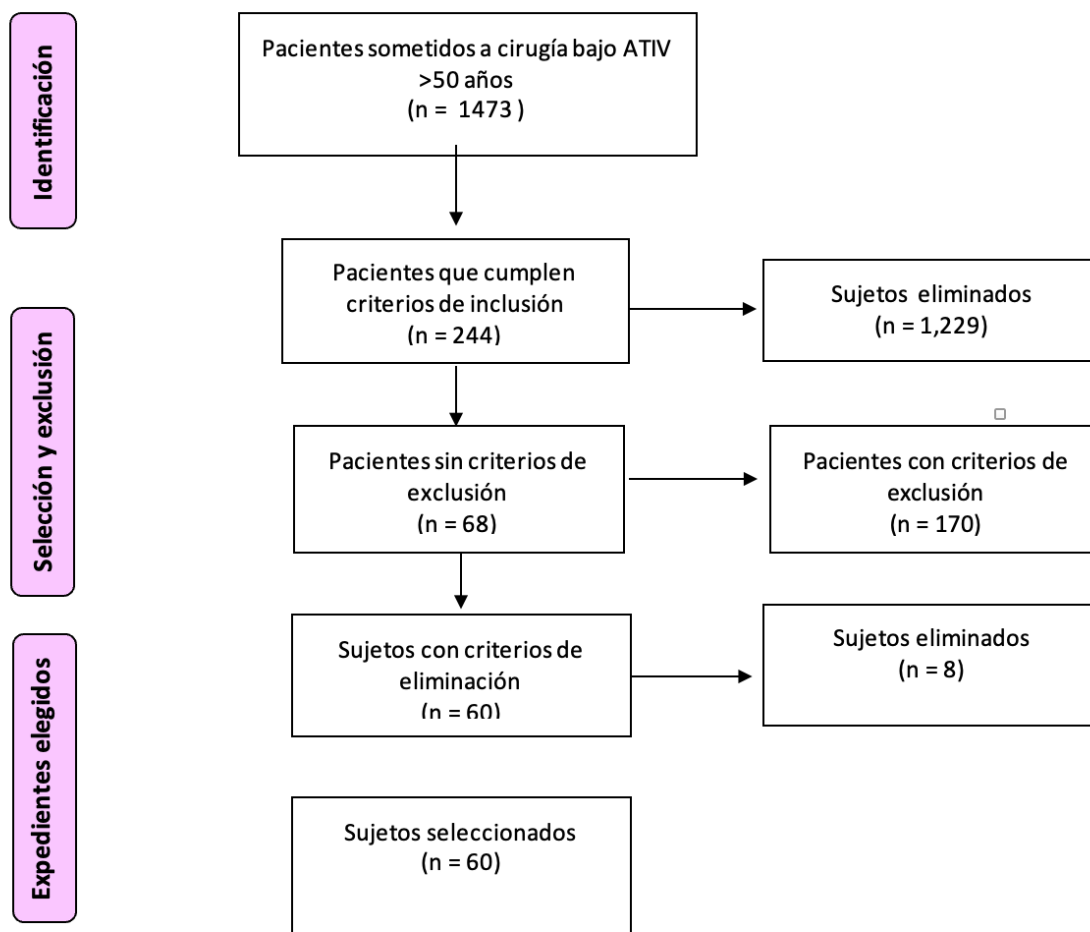


Diagrama 1 Selección de participantes

Diagrama de flujo, muestra los sujetos seleccionados, excluidos y eliminados del estudio de investigación. n= número de sujetos.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Recursos materiales:

Recursos empleados durante atención médica continua: Clorhidrato de Dexmedetomidina, solución 100 mg/1 ml, frasco 2 ml. Cronometro, hoja de recolección de datos, hoja de registro transanestésico, cronometro, pluma, Citrato de Fentanilo, solución 50 mcg/ml, ampula de 10 ml, Hidrocloruro de Lidocaína, Solución 20 mg/ml, frasco de 50 ml, Propofol, emulsión 10 mg/ml, ampula 10 ml, Bromuro de Rocuronio, solución 10 mg/ml, frasco 10 ml. Bomba de Jeringa TCI-Anestesia, Volumed® μ VP7000 Arcomed AG Medical Systems (2), jeringas esteriles de 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml y 50 ml. Líneas de perfusión Arcomed®, Monitor de la función cerebral SedLine®, Sensor de EEG RD SedLine®. Ordenador o laptop con Software Libre Rstudio Version 1.2.1335 y el programa Excel v. 16.53.

Los recursos humanos: Médico residentes y adscritos de la especialidad de anestesiología

El presente estudio se realizó bajo el programa de tesis de posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México. El presente estudio no cuenta con financiamiento público o privado. El autor del mismo no declara conflictos de interés para el mismo.

Aleatorización:

Los pacientes participantes del grupo de intervención o control fueron aleatorizados usando un sistema de sobre cerrado en una relación 1:1:1.

Para la aleatorización de los sujetos se empleó la aplicación Randomizer for Clinical Trial[®] (RCT) desarrollada por Regis Bournieque), disponible en AppStore. Se crearon tres grupos (A,B,C). A la aplicación se le asignó el número de participante según la clave alfanumérica correspondiente (ejem. DIN001, DIN002, DIN003...).

Los grupos de estudio fueron seleccionados por un participante al azar y aleatorizados en la aplicación para la selección de grupo X = 0.5 mcg/kg, Y = 0.7 mcg/kg y Z= SS 0.9%. El colaborador ajeno al estudio asigno en una tarjeta de indicaciones la dosis de dexmedetomidina (*Supl. Fig. 1*) y volumen en UI en una tarjeta con la reasignación A, B y C con las dosis farmacológicas, la cual fue guardada para futuras instrucciones de administración sin ser del conocimiento de quien administro la solución. Previo a la aleatorización se contarán con tres viales de dexmedetomidina, los cuales X y Y conservarán la preparación original del fármaco (fig 2), mientras que Z contará con 2 cc de solución salina al 0.9%. Dichos frascos serán preparados por el colaborador ajeno que conoce la secuencia de aleatorización XYZ-ABC.

Posterior a la aleatorización de sujeto al grupo en la aplicación RCT un sujeto independiente al estudio cargo la dosis de fármaco de en una jeringa de 1 cc y llevo a un volumen final de 1 cc la cual fue administrado al sujeto de estudio. La pertenencia de los sujetos de estudio a su grupo (A-B-C) fue revelada hasta el final de la recolección de sujetos por la aplicación RCT (*Supl. Fig 2*). La asignación XYZ-ABC será reveló posterior al análisis estadístico. (*Supl Fig. 3*)

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó el análisis estadístico en el programa libre R® versión 4.3.1 en el ambiente RStudio® para MacOS® Sonoma v. 14.0. Las paqueterías empleadas para el analisis estadistico fueron: readxl, hrbrthemes, ggpubr, Hmisc, ggplot2, nortest, dplyr y ggpubr.

La clasificación de variables y pruebas de estimación de muestran en la *tabla 2*. para la lectura de tablas alfanuméricas provenientes de Microsoft Excel ® v16.77. Para la determinación de la distribución muestral se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnof para variables cuantitativas, se consideró como distribución no paramétrica un valor de $p < 0.05$ (. Se realizó la expresión grafica de la distribución muestral mediante uso de histograma de frecuencia con densidad y Q-Qplot. Dada la distribución no paramétrica de las variables demográficas se hizo uso de la prueba de Kruskal-Wallis para determinar la diferencia de medias entre los grupos. El ambiente de trabajo en R para el analisis estadistico se muestra en la *Fig. Supl 4*.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Tabla 2 Objetivo y plan de analisis estadistico por variable

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Analizar la diferencia en la concentración a sitio efecto de propofol por TCI en la cual se presenta el LOC y ROC en pacientes geriaticos con premedicación con dexmedetomidina.	Ce Propofol LOC	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Grupo	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.
Identificar la concentración a sitio efecto de fentanil por TCI en la cual se presenta el LOC y ROC en pacientes geriaticos.	Ce Propofol ROC	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Grupo	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.
Estimar el impacto en el indice de estado de paciente en los pacientes pre medicados con dexmedetomidina durante la inducción anestésica.	PSI LOC	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Grupo	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.
Cuantificar los requerimientos de opioide/hipnotico en pacientes pre medicados vs no premedicados con dexmedetomidina	Dosis_Propofol	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Dosis_Fentanil	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.
	Grupo	
Comparar los efectos hemodinamicos de dos esquemas de dexmedetomidina intranasal en el paciente geriatico.	Delta TA_Basal-TA_LOC (FC, FR, SAtO2)	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Delta TA_Basal-TA_ROC (FC, FR, SAtO2)	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.
	Grupo	
Evaluar la ansiedad en pacientes geriaticos sometidos a anestesia general pre medicados con dexmedetomidina intranasal.	Ansiedad VAS-A 0-10	ANOVA vs Kruskall Wallis
	Grupo	Sí $p < 0.05$ t student para muestras no pareadas entre grupos X:Y, X:Z, Y:Z.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Para el análisis de variables cualitativas, se empleó la fórmula la prueba de Shapiro–Wilk. Según la distribución muestral se empleo mediana con rango intercuartil para variable no paramétrica y en variables paramétricas media con desviación estándar (DE) como medidas de tendencia central y desviación. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencia absoluta (n) y frecuencia relativa (%).

Para la comparación entre grupos respecto a características demográficas se empleó la prueba de Kruskal Wally al tener >80% de las variables una distribución no parametrica. Para las variables cualitativas se empleará la prueba X2 y prueba exacta de Fisher si el grupo tiene un grupo > 5 o menor a 5 respectivamente.

Se compararán las variables hemodinámicas (Tensión arterial sistólica, diastólica, media, frecuencia cardiaca) a través del tiempo de perfusión previo a la administración de dexmedetomidina, al LOC y ROC. La prueba T Student para muestras pareadas se empleó para determinar la diferencia significativa entre Basal-LOC, LOC-ROC, Basal-ROC en el mismo grupo, mientras que la Kruskal Wally para muestras pareadas se empleó para determinar la diferencia entre cambios hemodinámicos entre el grupos Control, Dexme5 y Dexme7. Se empleó en Test Wilcoxon y U Mann-Whitney en caso de ser necesario según la normalidad de los datos.

Para determinar los efectos no lineales de la edad en las concentraciones con los efectos clínicos, se realizó un analisis por intervalos de confianza entre la edad de la población. El número de intervalós se estimo al calcular la raíz cuadrada de los límites de edad de la población. El tamaño de intervalo fue el resultado del rango de edad / raíz cuadrata del rango.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Para las pruebas de diferencia de medias se consideró un valor estadísticamente significativo $p < 0.05$, para la determinación de diferencia entre grupos se realizó la prueba de Dunn para comparaciones múltiples, con corrección por prueba de Bonferroni.

En el análisis entre dos variables cuantitativas (VAS-A vs Cuestionario Amsterdam) se empleó la prueba de correlación de Spearman para determinar la asociación entre ambos puntales. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se consideró una correlación positiva cuando $R^2 > 0$ y negativa cuando $R^2 < 0$, mientras que el grado de correlación se interpretó de la siguiente manera:

- Sin correlación : 0
- Muy leve: 0.01 – 0.2
- Leve: 0.12 – 0.4
- Moderada: 0.41 – 0.6
- Fuerte: 0.61 – 0.8
- Muy fuerte 0.81 – 0.99
- Perfecta 1

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conllevó un tipo de riesgo: mínimo. Se realizó la aprobación por el comité de investigación y bioética institucional. Número de Aprobación: I D CAS-SSS GSM-HCN-INNV-0039-2023. (*Anexo I*)

Al obtener información recabada de humanos (Expediente clínico y experimentación clínica en sujetos vivos) según las guías de “Good Medical Practice” se considera investigación en humanos. Por lo cual el presente estudio es para su revisión por el “Comité de investigación y el comité de ética en investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Se considera un estudio de bajo riesgo añadido dado que el fármaco empleado ha sido aprobado para su uso en humanos, en el grupo etario, así como la vía de administración ha demostrado ventajas en cuanto a la estabilidad hemodinámica.

No se realizarán técnicas anestésico-quirúrgicas fuera de la práctica clínica habitual. Los modelos farmacocinéticos descritos han sido validados para la población de riesgo y la técnica de anestesia total intravenosa es una técnica de alto uso en el Hospital Central Norte. El equipo de monitoreo y equipo de perfusión de fármacos descritos son de grado médico es el requerido por la normativa oficial. La Variable dependiente de estudio (C_e) es un parámetro indicado por los dispositivos TCI previamente mencionado y no implica la toma de muestra biológica de los sujetos de estudio. Las dosis consideradas se encuentra dentro de la ventana terapéutica que se ha descrito previamente para la premedicación anestésica y su administración se realizará por personal calificado y con experiencia en su uso. Dadas las características del estudio, los expedientes

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

clínicos de pacientes de dicha institución, cuentan con consentimiento informado, donde se especifica la confidencialidad de los datos clínicos, de forma adicional, al obtenerse datos de forma directa de una intervención experimental versus un grupo de investigación, los sujetos participantes firmarán un consentimiento informado individual para la aprobación de la participación en investigación clínica, (*Anexo II, Consentimiento informado*) previo a la obtención de la firma, se explicará al paciente los probables beneficios de la técnica a emplear que son: disminución de requerimientos de opioides en el transoperatorio, disminución de ansiedad, disminución de riesgo de morbilidad, disminución de delirium posoperatorio, así como probables riesgos los cuales son mínimos y de muy baja incidencia para este estudio: bradicardia, hipotensión y anafilaxia, los cuales son los mismos e inherentes al procedimiento anestésico-quirúrgico independientemente de su participación en el estudio así como que su NO participación no exenta de su aparición al ser una técnica de uso habitual en la práctica de la anestesiología y el uso del fármaco es habitual en el periodo transoperatorio. Se respetará el principio de autonomía del paciente al informarse sobre la capacidad de elegir su participación en este estudio, así como de informar su derecho a negarse al mismo y que esta decisión no repercutirá en la calidad de atención. La técnica de pre medicación anestésica ha demostrado múltiples beneficios en el desenlace peri operatorio como se ha comentado previamente, mientras que la dexmedetomidina ha demostrado ser segura en este grupo etario, siendo la vía de administración intranasal la que mayor estabilidad hemodinámica a presentado en pacientes pediátricos y adultos mostrando un probable beneficio de la participación de este estudio de los pacientes. La administración del fármaco y vigilancia peri operatoria NO implica la colocación de accesos venosos o de monitoreo peri operatorio fuera de lo dictado en el marco jurídico nacional ya mencionado. El fármaco “Dexmedetomidina” ha sido aprobado para su administración intranasal y para sedación peri

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa operatoria por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) para niños y adultos, número de identificación 3326669 y el presente estudio respeta el principio de No Maleficencia al no agregar riesgo adicional al riesgo quirúrgico basal de los sujetos. Los pacientes serán informados previo a su aprobación de participación sobre la igualdad de oportunidad de pertenecer al grupo de control vs grupo de estudio, la aleatorización se realizará por un software informático donde solo se identificará el número de registro DIN. Ningún motivo religioso, cultural, étnico, preferencia sexual o de otra índole que no formen parte de los criterios de inclusión o exclusión determinará la probabilidad de participar, los pacientes son sometidos al procedimiento quirúrgico de forma electiva y el grupo investigador no forma parte de la decisión clínica de intervención quirúrgica, así como los pacientes forman parte de un grupo de bajo riesgo anestésico-quirúrgico ASA I-III. La recolección de datos se realizó en una hoja ajena al expediente clínico, donse se realizó la despersonalización de la información y codificación de los participantes. (*Anexo III* Hoja de recolección de datos)

Resultados

Análisis demográfico:

La edad mediana del grupo global fue de 68 años con un rango Inter cuartil (RIC) 61.75 a 74.73, para el grupo de dexmedetomidina a 0.5 mcg (dexme5) fue de 68 años (RIC 61.5-78) y el grupo de dexmedetomidina a 0.7 mcg/kg fue de 68.5 años (62.75.72) sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa. *Tabla. 3* El 60% de la población fue de género femenino, sin diferencia estadística entre los tres grupos. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27.43 para la población en general. El 58% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo. El servicio tratante más común fue Cirugía general con un 48% de la población, después ortopedia en un 18%, no se observó diferencia entre la frecuencia de servicios tratantes en el análisis de proporciones. No se observó diferencia en cuanto a índice tabáquico (IT), escala de riesgo preoperatorio de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) o comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus o hipotiroidismo. Las comorbilidades no excluidas en el diseño de estudio con una representatividad <5% de la población total no fueron incluidas en el análisis estadístico. Las pruebas de normalidad se pueden observar en la *tabla suplementarios 1* y las distribuciones de poblaciones en las *fig. supl. 5-9ab*.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Tabla 3 Variables demográficas

VARIABLE	GLOBAL (N=60)	CONTROL (N=20)	DEXME5 (N=20)	DEXME7 (N=20)	P VALOR IC 95%
EDAD (AÑOS)	68 (61.75 – 74.73)	67.5 (59.2- 71.25)	68 (61.5-78)	68.5 (62.75.72)	0.79
GENERO (FEM)	36 (60%)	14 (70%)	13 (65%)	9 (45%)	0.23
PESO (KG)	73 (66.75-79)	75 (69.25- 79.25)	47.85 (66.5-80)	70 (66-74.25)	0.21
TALLA (MTS)	1.62 (1.55- 1.68)	1.58 (1.54- 1.69)	1.63 (1.55-1.68)	1.62(1.57-1.66)	0.91
IMC (KG/M2)	27.43 (25-29- 78)	28-17 (26.56- 31.4)	27.54 (24.3-30.02)	26.57 (25.48-28.5)	0.16
ASA					
2	44 (73%)	13 (65%)	16 (80%)	15 (75%)	0.55
3	16 (27%)	7 (35%)	4 (20%)	5 (25%)	0.55
DM	17 (28%)	3 (15%)	7 (35%)	7 (35%)	0.27
HAS	26 (43%)	8 (40%)	9 (45%)	9 (45%)	0.93
TAB	35 (58%)	13 (65%)	11 (55%)	11 (55%)	0.76
IT	3 (1-5)	3 (1.25-4.9)	2 (1.25-4.5)	4.5 (1.5-8.37)	0.47
(CAJETILLAS/AÑO)					
HIPOTIROIDISMO	4 (6.6%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	0.76
SERVICIO					
C. GENERAL	29 (48%)	9 (45%)	11 (55%)	11 (55%)	0.85
ORTOPEDIA	11 (18%)	5 (25%)	4 (20%)	2 (10%)	0.55

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

ONCOLOGÍA	7 (12%)	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	0.61
OTORRINO	5 (8%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	0.62
OTROS	8 (14%)	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	0.07

** IMC = Índice de Masa Corporal, DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2, HAS = Hipertensión Arterial, HipoT = Hipotiroidismo, Tab = Tabaquismo, IT= Índice Tabáquico. Cx= Cirugí

Ansiedad preoperatoria en pacientes sometidos a anestesia general en el HCN.

La ansiedad preoperatoria fue evaluada con el instrumento de medición APAIS. Los ítems 1,2,4,5 se consideraron factores asociados al procedimiento (APAIS-S) y el 3-6 factores asociados al conocimiento (APAIS-K), en la tabla 4 se resumen los valores obtenidos. Se determinó la distribución muestral para el cuestionario APAIS y la puntuación VAS, observándose una distribución no paramétrica.

Tabla 4 Ansiedad perioperatoria

APAIS	GLOBAL (N=60)	CONTROL (N=20)	DEXME5 (N=20)	DEXME7 (N=20)	VALOR P
1	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (2.75-3)	3 (3-3)	0.53
2	2.71 (2-3)	2.75 (2.75-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.47
3	2 (2-3)	3 (2.75-3)	2 (1.75-3)	2 (2-3)	0.6
4	2 (2-3)	3 (2-3)	2.5 (2-3)	2 (2-2.25)	0.07
5	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.53
6	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.24
APAIS-K	5 (4-5.25)	5 (4-5)	5 (4-5.25)	5 (5-6)	0.23
APAIS-S	11 (10-12)	11 (10-12)	11 (10-11)	10.5 (9-11.25)	0.14

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

VAS-A_1	5.33 (4.67-5.66)	5.33 (4.66-5.75)	5.167 (4.66-5.41)	5.33 (4.66- 5.41)	0.87
VAS-A_2	4 (3-5)	6 (5-5.9)	4 (3.75-5)	3 (2-3)	<0.0001

Muestra los puntajes obtenidos del cuestionario de Ámsterdam para ansiedad perioperatoria (APAIS) en la población de estudio. APAIS-K = Categoría correspondiente a conocimiento, APAIS-S, Categoría correspondiente a respuesta ansiosa. VAS-A Puntaje de nivel de ansiedad referido de forma numérica por el paciente (0-10); VAS-A-1, puntaje basal, VAS-A-2, puntaje previo inducción.

Se consideró como ansiedad preoperatoria a aquellos pacientes con un puntaje de APAIS mayor a 13 puntos, la incidencia de ansiedad preoperatoria global fue de 88% (N=53) independientemente de su severidad. El puntaje referido previo a la administración de dexmedetomidina de ansiedad global fue de 5 aproximadamente, sin diferencia estadísticamente significativa basal entre los grupos. Según la severidad de la ansiedad, 0% refirió no tener ansiedad, 88% (n=53%) refirieron una ansiedad moderada y 12% refirieron tener una ansiedad intensa. La incidencia de ansiedad moderada no tuvo diferencia entre el grupo control de 85% (n=17) en comparación del grupo de dexme5 95% (n= 19) con un valor de P <0.18, ni al comparar la frecuencia en el grupo dexme7 (n=17), p=0.52. Para determinar la correlación entre el APAIS y el VAS basal de los sujetos, se realizó una prueba de correlación de Spearman entre estos dos puntajes en la población global, se observó una correlación fuerte entre estos dos puntajes con un valor de rho de 0.85, p= <0.0001 fig 1.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 1 Correlación entre APAIS y EVA-A

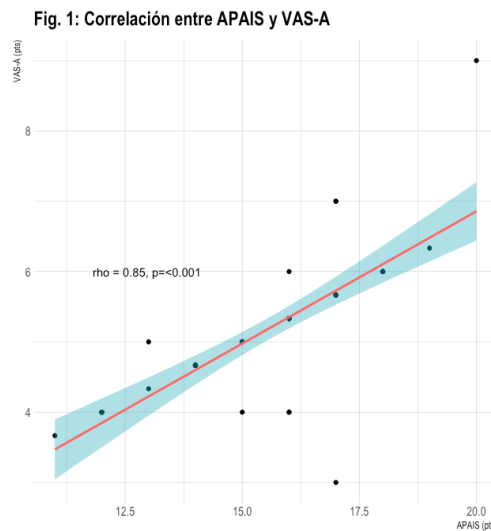


Figura 1: Muestra la correlación entre el puntaje obtenido en el cuestionario APAIS y el grado de ansiedad del 0-10 referido por el paciente previo a la administración de dexmedetomidina. rho= R de Spearman.

La dexmedetomidina intranasal disminuye la severidad de ansiedad

Se evaluó el nivel de ansiedad previa a la inducción preanestésica, el tiempo promedio entre la administración de dexmedetomidina fue de 29 minutos sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, $p = 0.47$. El puntaje en la severidad de la ansiedad fue menor en los grupos de dexmedetomidina en comparación del grupo control $p = <0.0001$. Fig 2. Para determinar el origen de la diferencia entre los grupos se empleó la prueba de Dumm para comparación múltiple con corrección por prueba de Bonferroni del valor de p , se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control en comparación del grupo Dexme5, $p = 0.001$ y del grupo Dexme7, $p = <0.0001$, el grupo dexme5 al igual fue menor en comparación del grupo Dexme7, $p = 0.001$.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 2 Boxplot nivel de ansiedad referida

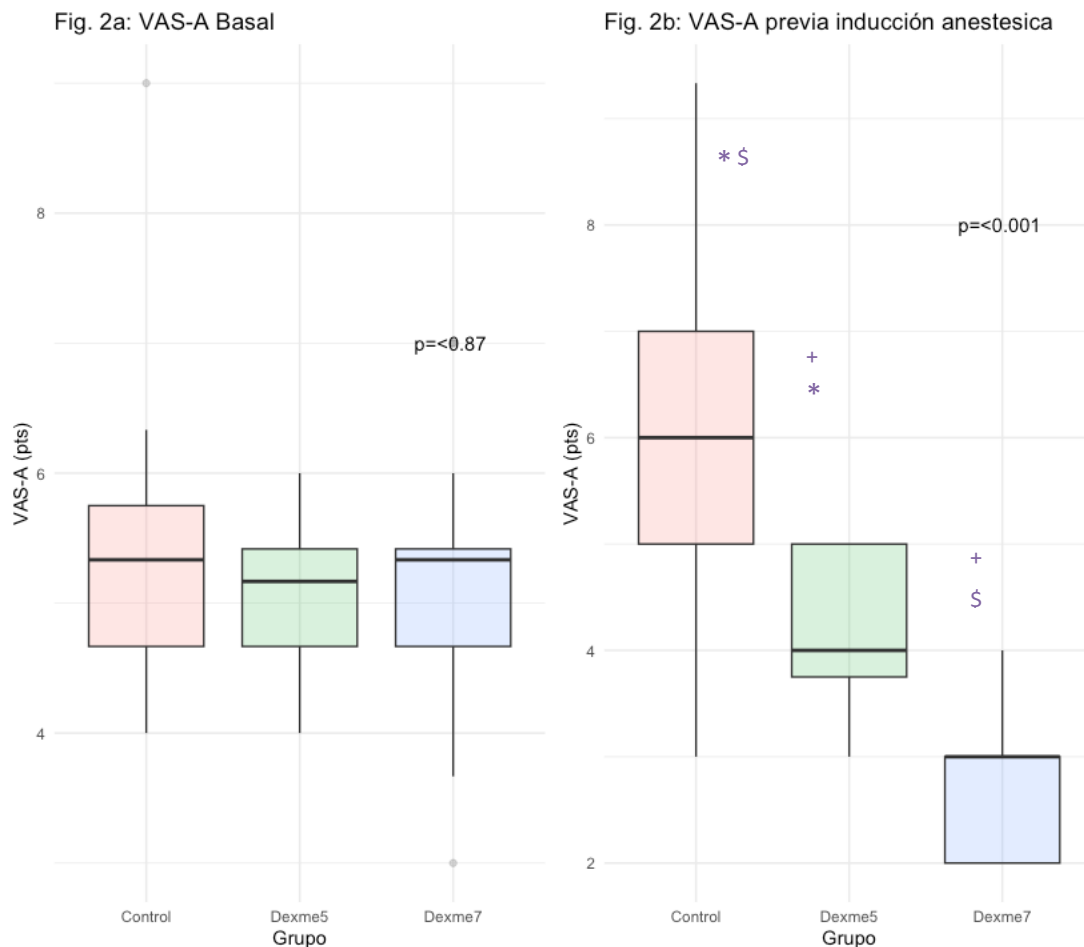


Fig. 2 Boxplot VAS-A Puntaje de nivel de ansiedad referido de forma numérica por el paciente (0-10); VAS-A-1, puntaje basal, VAS-A-2, puntaje previo inducción. Fig2a previo a administración de dexmedetomidina. Fig2b Previa inducción anestésica. * \$ + expresa comparación en prueba post-hoc con valor de $p < 0.01$

Para evaluar si la disminución del puntaje de VAS-A logró un impacto significativo en la severidad de la ansiedad, se determinó la frecuencia de ansiedad leve, moderada y severa previo al ingreso de quirófano. La incidencia global de ansiedad leve fue de 4.3%, moderada de 55% y de severa de 1.7%, en el grupo control fue leve 5%, moderada 90%, severa de 5%, en el grupo

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa dexme5 fue de 30% para leve y 70% para moderada, mientras que en el grupo dexme7 fue de leve 95% y moderada de 5%. La incidencia de ansiedad moderada no fue estadísticamente significativa entre el grupo control con el grupo dexme5, sin embargo, la diferencia si se presentó entre el grupo Control y el grupo de dexme7, demostrando que la dosis mayor de dexmedetomidina si se asocia a disminución cualitativa de la ansiedad preoperatoria.

La dexmedetomidina intranasal disminuye la Ce de propofol al LOC.

El tiempo promedio desde la administración de la dexmedetomidina al inicio de la inducción anestésica fue de 29.05 minutos SD de 14.21 min, sin diferencia entre los grupos, $p = 0.47$, no se observó diferencia en el tiempo desde la inducción a la pérdida del estado de consciencia, media de 35.5 min SD 14.18 min para todos los grupos.

La concentración a sitio efecto de fentanil para la pérdida de consciencia fue de 3.01 ng/ml SD 0.05, $p = 0.60$, para la Ce de Propofol al LOC fue de 1.27 mcg/ml SD 0.40 para la población en general, *fig. 3*. La Ce para el grupo control fue de 1.44 mcg/ml, para el grupo Dexme5 de 1.22 mcg/ml y para el grupo Dexme7 de 1.10 mcg/ml, con diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.001$, para determinar la diferencia entre grupos se realizó el Test de Dumm, con un valor de p corregido por Bonferroni entre el grupo control vs dexme5 de $p = 0.2$, control vs dexme7 de $p = 0.001$, dexme5 vs dexme 7 de 0.21, por lo que la diferencia entre la Ce para el LOC es diferente entre la administración de dexmedetomidina, pero no entre las diferentes dosis administradas.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 3 Boxplot Ce a la pérdida del estado de consciencia

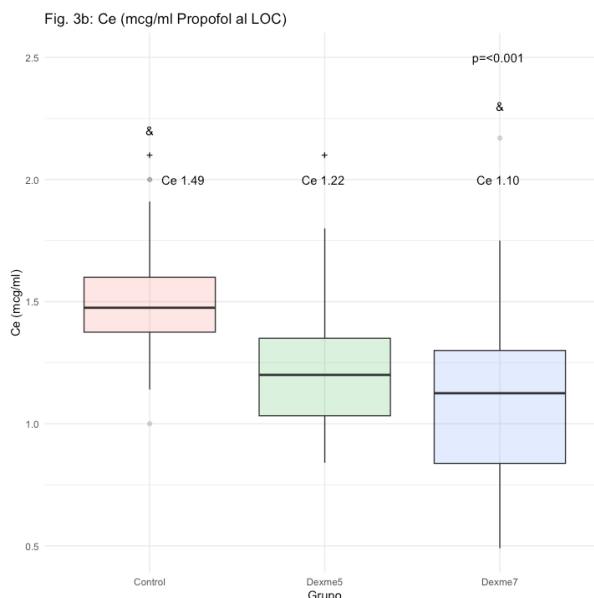


Fig. 3 Muestra la Concentración a sitio efecto (Ce) en el que ocurre la pérdida del estado de consciencia (LOC) entre los sujetos. * \$ + expresa comparación en prueba post-hoc con valor de $p < 0.01$

Durante el transoperatorio se observó una disminución en la concentración máxima de Propofol requerida para mantener una un PSI entre 25-50 en el grupo de dexmedetomidina en comparación del grupo control $p = < 0.01$, y en comparación del grupo de dexme5, $p = 0.02$ en el ajuste por Bonferroni, no se observó diferencia entre el grupo Control y dexme5, $p = 0.8$. No se observó diferencia entre las concentraciones mínimas de Propofol $p = 0.08$, concentraciones mínimas de fentanil $p = 0.17$ o concentración máxima de fentanilo $p = 0.7$

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 4 Ce min y max de propofol y fentanil

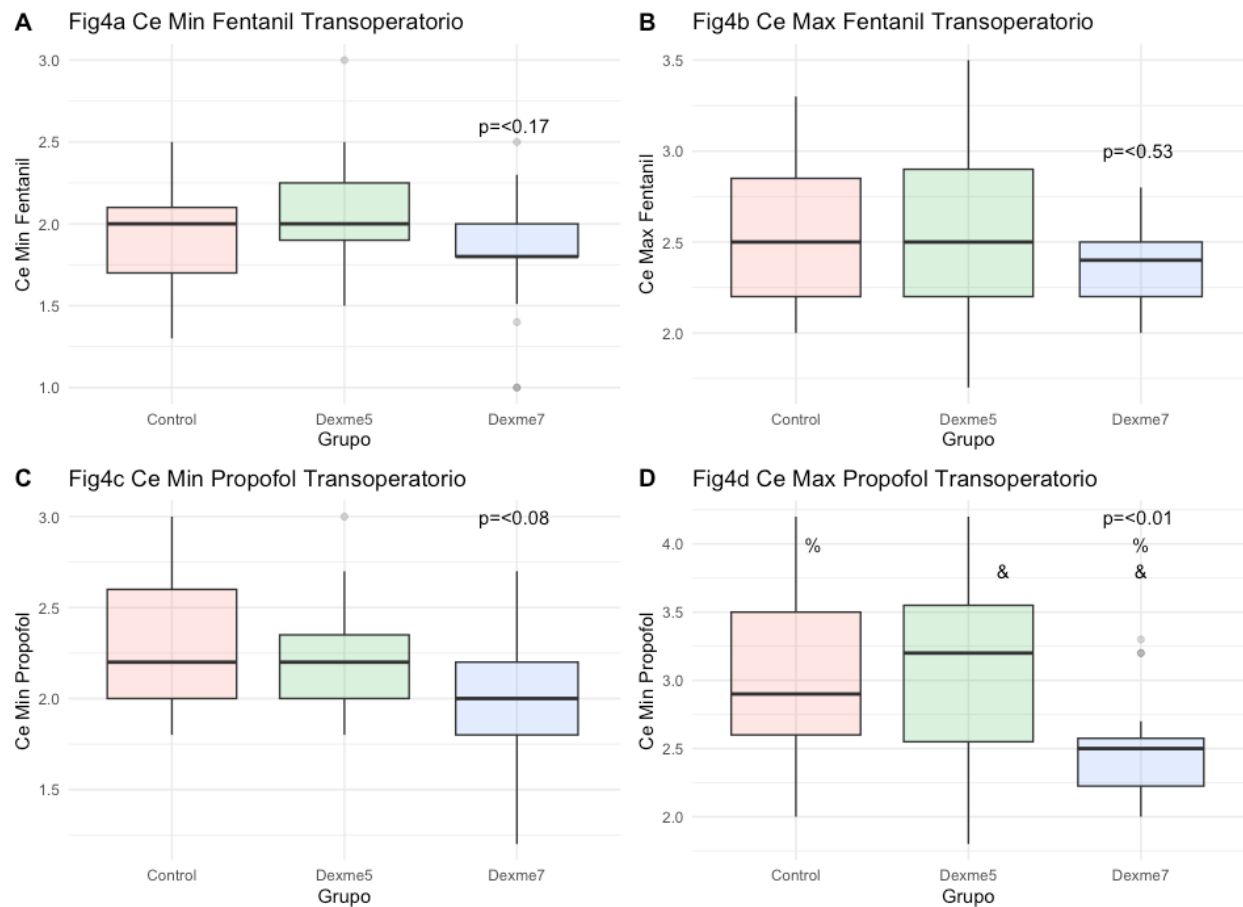


Fig. 4 a-b. Muestra las concentraciones máximas y mínimas requeridas de Fentanil (AB) y propofol (CD) requeridas en el transoperatorio. * \$ + expresa comparación en prueba post-hoc con valor de $p < 0.01$

La premedicación con dexmedetomidina los requerimientos anestésicos.

Para evaluar los efectos sobre los requerimientos de Propofol y fentanilo entre los diferentes grupos de pacientes se evaluó la diferencia entre los requerimientos totales de los sujetos. Se observó una diferencia en la media de Propofol requerida durante el transoperatorio, la dosis total en el grupo control fue de 975 mg SD 469.9, en el grupo Dexme5 de 728.7 mg SD 358, el grupo dexme7 fue de 616 mg SD 224.3, con un valor de p de 0.004, en el análisis post hoc se observó que la diferencia fue estadísticamente significativa entre el grupo Control y Dexme7 de p ajustada de 0.002, no se observó diferencia entre el Control y Dexme5 p ajustada de 0.09 y entre el grupo

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Dexme5 y Dexme7, p ajustada de 0.14 Fig. 4. No se observó diferencia entre las dosis administradas de fentanil, control 530.4 mcg SD 170.7, dexme5 532.9 SD 167, Dexme7 509.6 mcg/ml SD 194.4 con un valor de p de 0.73.

Figura 5 Boxplot Dosis totales de anestésicos

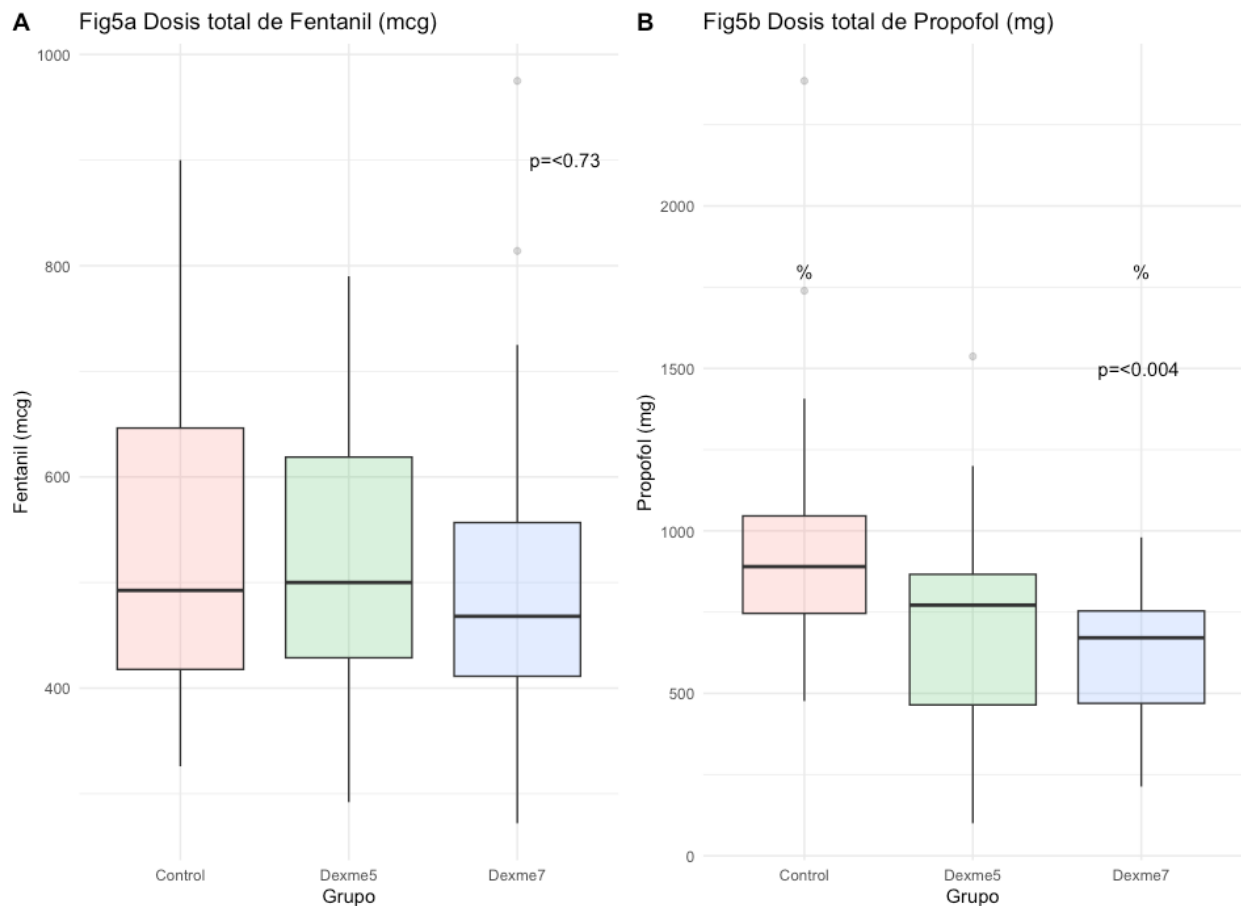


Fig. 5 Muestra las dosis totales de fentanil (mcg) y Propofol (mg) requeridos en el evento transoperatorio. % Muestra un valor de $p < 0.05$ en el análisis posthoc.

Para determinar que esta diferencia no era secundaria al tiempo quirúrgico se calculó la dosis/minuto del fármaco administrado, el tiempo medio de perfusión de fentanil fue de 96.63

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa minutos, SD 41.27 y de Propofol fue de 110.4 SD 48.13 minutos, sin diferencia entre los grupos, p valor de 0.55 y 0.53 respectivamente.

Efecto sobre Índice de Estado de Paciente y Retorno al estado de Consciencia

Para evaluar que los cambios entre las concentraciones plasmáticas máximas mínimas y máximas, así como los requerimientos de fármacos no fue dependiente de los índices de estado de paciente se consideraron covariables. El PSI basal de los sujetos fue de 93.98 SD 3.7, para el grupo control de 94.35 SD 3.01, Dexme5 de 93.3 SD 3.87 y dexme7 de 94.3 SD 4.34 sin diferencia entre los grupos, $p=0.54$. Tabla 2. Como era de esperar al ser valores ajustados para las concentraciones a sitio efecto, no hubo diferencia entre los valores de PSI entre los sujetos. La administración de dexmedetomidina no afectó al tiempo de retorno a la consciencia posterior al cierre de Fentanil, $p=0.51$, Propofol $p=0.611$. No hubo diferencia entre el tiempo de administración de dexmedetomidina y despertar de los pacientes, la media fue de 152.9 min SD 43.58, el grupo control de 145.8 minutos SD 49.76, dexme5 de 157.4 min SD 43.47, Dexme7 de 155.6 min SD 39.95, valor de p de 0.87. La dexmedetomidina demostró ser eficaz disminuyendo las dosis requeridas de Propofol, sin afectar el tiempo de inducción al cierre de Fentanil o Propofol.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

ÍNDICE DE ESTADO DE PACIENTE EN TRANSOPERATORIO

PSI	Población	Control	Dexme5	Dexme7	P valor
BASAL	94.98 SD 3.70	94.35 SD 3.01	93.3 SD 3.87	94.3 SD 4.34	0.54
LOC	77.03 SD 12.8	76.1 SD 14.77	76 SD 14.01	79 SD 10.1	0.64
MIN	28.74 SD 7.13	29 SD 8.24	28.7 SD 7.11	26.06 SD 5.85	0.13
MAX	42.45 SD 7.52	43.35 SD 8.27	43.6 SD 4.52	40.19 SD 9.64	0.62
ROC	64.7 SD 15.74	66.25 SD 14.81	65.0 SD 16.29	62.8 SD 16.45	0.48

Efecto sobre las variables hemodinámicas

Las constantes hemodinámicas y respiratorias se observaron constantes a travez del tiempo en los diferentes grupos. La dexmedetomidina intranasales no parece tener tanta repercusión en comparación de la premedicación intravenosa en la frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, diastólica y media como se puede observar en *las figuras 6-9*. La frecuencia cardiaca basal de la población fue de 66 lpm RIC de 59-75. Posterior a ala administración de dexmedetomidina persistio en 62 RIC de 58.25-68.75 en el grupo control, en el grupo Dexme5 de 66 RIQ 59.5-71.75, Dexme7 de 68 RIQ de 57.5-84.75, con un valor de p de 0.85. Como se puede observar en las figuras, el resto de las variables no presentaron cambios.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 6 Variables hemodinámicas previa premedicación

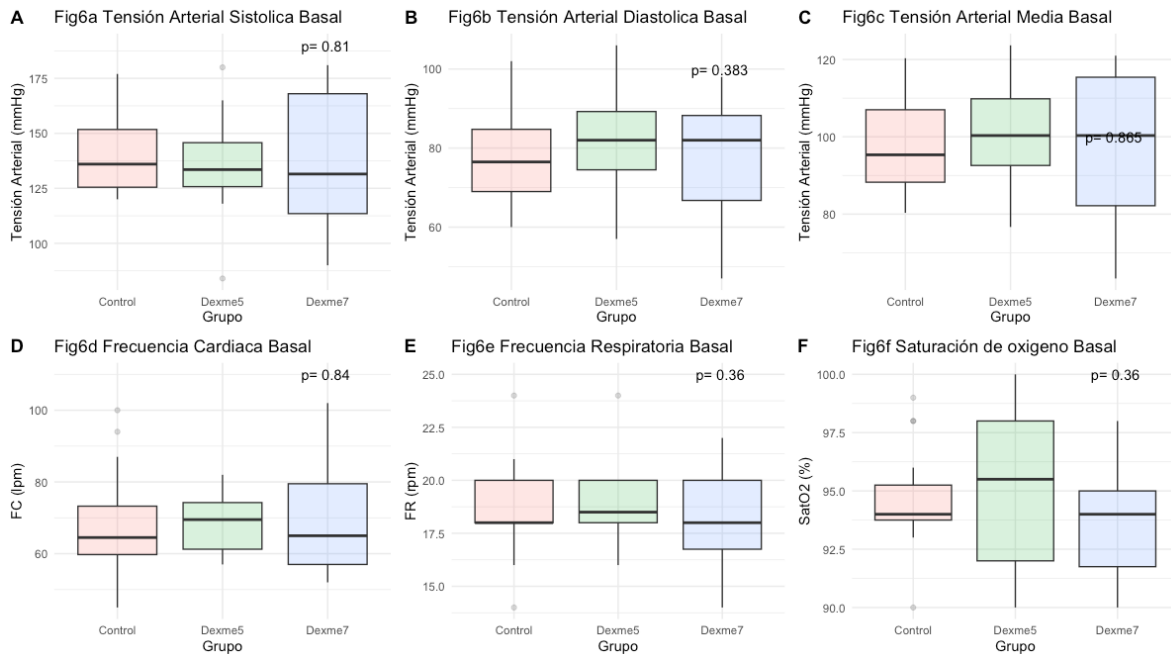


Figura 6 Muestra las variables hemodinámicas: Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno basales.

Figura 7 Variables hemodinámicas al ingreso a sala

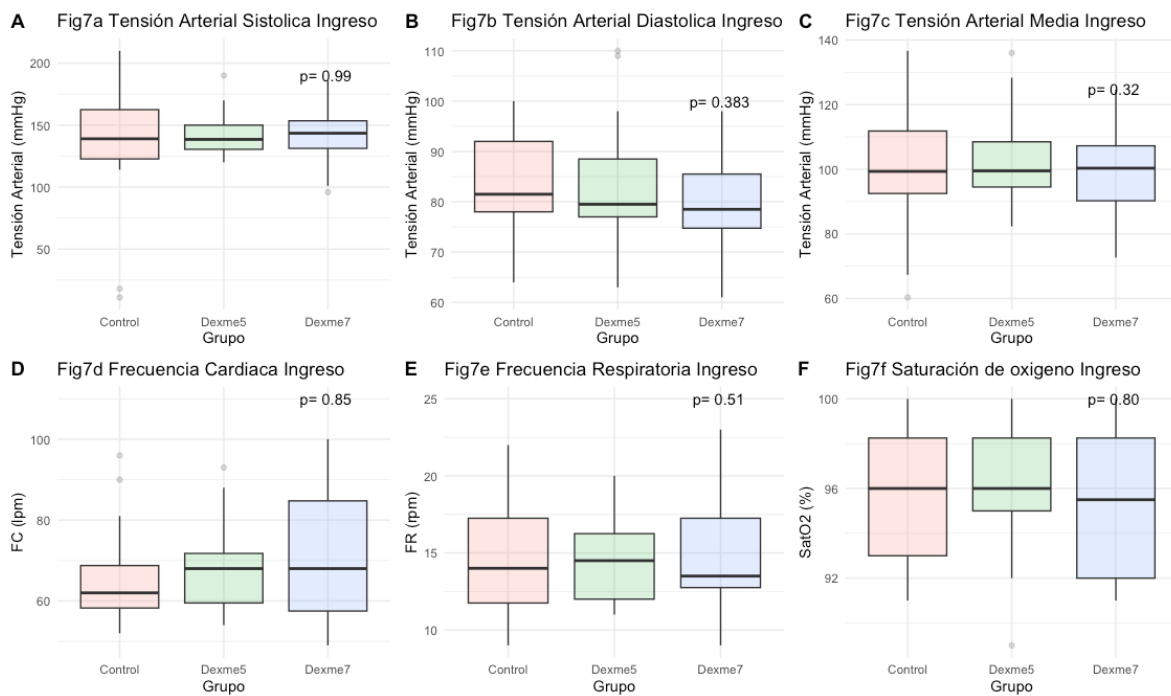


Figura 7 Muestra las variables hemodinámicas: Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno al ingreso a sala.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Figura 8 Variables hemodinámicas al LOC

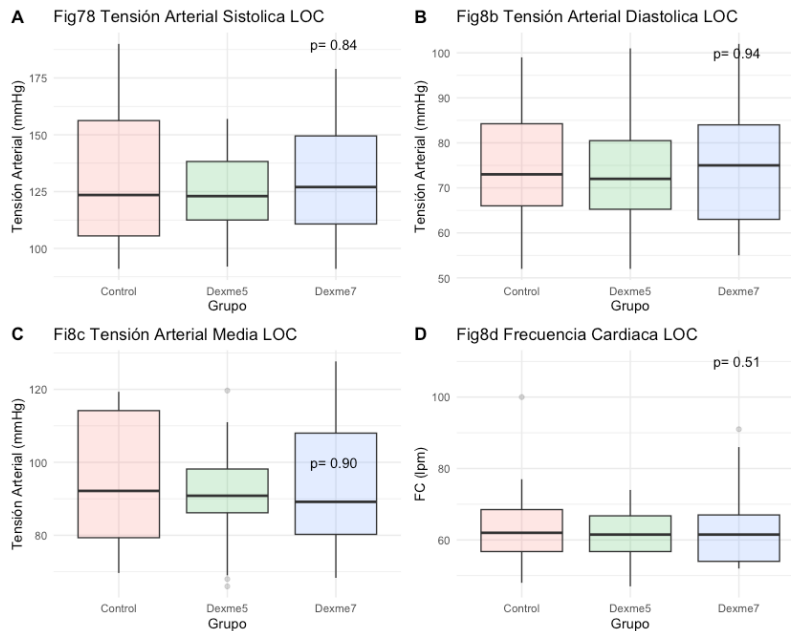


Figura 8 Muestra las variables hemodinámicas: Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Frecuencia cardiaca a la perdida de la consciencia

Figura 9 Variables hemodinámicas al ROC

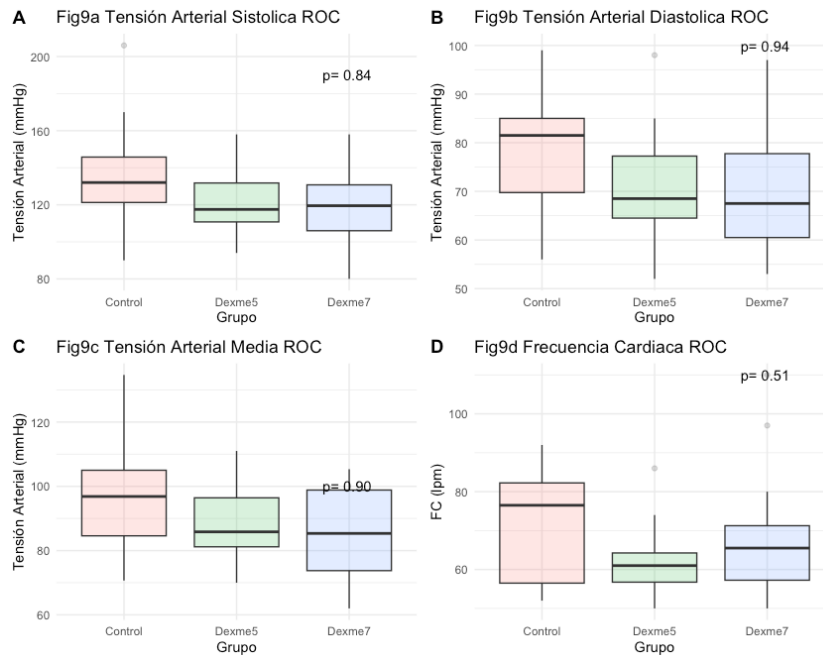


Figura 9 Muestra las variables hemodinámicas: Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Frecuencia cardiaca al retorno de la consciencia

Discusión

Los pacientes de edad avanzada a menudo requieren con mayor frecuencia intervenciones quirúrgicas y con ella un mayor nivel de atención que los pacientes más jóvenes. Existen múltiples estrategias que tratan de optimizar la atención sanitaria, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar los resultados quirúrgicos de los pacientes con edad avanzadas (24). La ansiedad y la depresión pueden impactar de forma negativa en la rehabilitación cardíaca, atención de programas de rehabilitación de los pacientes mayores por lo que la atención de los factores de riesgo psicológico debería formar parte de los programas de atención perioperatoria de este grupo de riesgo (25). La Incidencia de ansiedad en el perioperatoria es variable secundaria a múltiples factores psicosociales e incluso la herramienta de medición del mismo que se han comentado previamente. En México, en 2020 se registró una incidencia de hasta 99.3% de ansiedad leve y 7% de ansiedad moderada en el Centro Médico Naval, en este estudio el 50% de la población era menor a 50 años, sin embargo se encontró que la edad mayor a 61 años es un factor determinante en la ansiedad posoperatoria (26). En nuestro estudio, se registró una incidencia del 88% de ansiedad sin importar la severidad de la misma en la población previo a la administración de farmacoterapia, a diferencia del estudio referido previamente, la incidencia de severidad moderada fue mayor (88%). Estudios en población abierta mexicana en medios privados registran una incidencia de 53%, con un predominio en población femenina similar a la reportada en estudios internacionales, estos cambios en la incidencia aún en población mexicana son acorde al origen multifactorial, y la mayor edad, mayor incidencia de comorbilidades y riesgo quirúrgico pueden ser influyentes en la mayor ansiedad perioperatoria(27).

Podemos observar que la ansiedad es un evento común en la población geriátrica que será

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa sometida a intervenciones quirúrgicas en nuestra población. Estudios han observado que la ansiedad puede ser un factor de riesgo desencadenante para otras complicaciones neurocognitivas, como delirium y dolor postoperatorio en cirugía ortopédica en adultos mayores. El antecedente de ansiedad en pacientes entre 56-76 años se vio asociado a un incremento del riesgo de 1.66 de desarrollar delirium posoperatorio (28). La elevada prevalencia de ansiedad entre la población de edad avanzada, el aumento de los costos en la atención médica y la disfunción posterior a una intervención quirúrgica relacionada con los síntomas psiquiátricos preoperatorios son significativos, ya que son susceptibles de modificación mediante intervenciones. Además, estos factores pueden emplearse para identificar grupos de riesgo elevado y establecer medidas preventivas, como la administración de medicación antes de la intervención (29).

En nuestro estudio la edad mediana de la población fue de 68 años con un RIC de 61-74, entrando nuestra población en la clasificación de adulto mayor. El género predominante fue el femenino sin distinción entre los grupos. La mayor parte de la población tenía una escala de ASA de II (73%) sin tener pacientes ASA I como era esperado por la alta incidencia de comorbilidades en este grupo etario. La incidencia de Diabetes Mellitus diagnosticada fue de 29%, de tabaquismo de 58% siendo la comorbilidad más común en esta población, sin diferencia en cuanto al índice tabáquico entre los grupos e hipertensión arterial de 43%. La especialidad médico quirúrgica más incluida en el estudio fueron cirugías generales (plastias inguinales, colecistectomías, etc) probablemente por la necesidad de anestesia general para la intervención laparoscópica, sin observarse diferencia entre los grupos de la proporción de cirugías por especialidad. Al ser la pérdida del estado de consciencia la variable principal de estudio, no se consideró significativo el tipo de cirugía, al presentar el LOC previo al abordaje quirúrgico. Estudios previos han reportado una mayor incidencia de ansiedad en cirugía obstétrica en mujeres jóvenes, por la naturaleza de la

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa población no se consideró esta como una variable de ajuste. El tabaquismo es un factor de riesgo para la presencia de ansiedad perioperatoria, pero la falta de información sobre si el antecedente de tabaquismo o la suspensión del hábito tabáquico y abstinencia son los factores asociados a este incremento en la ansiedad perioperatoria no se incluyó como variable, no se observó diferencia entre la incidencia entre los grupos.

En inventario de Ansiedad (STAI) es el estándar de oro para la evaluación continua de ansiedad incluso en periodos de tiempo corto, sin embargo, su uso en la práctica clínica quirúrgica se hace compleja por el gran número de elementos a evaluar. La premedicación, la falta de instrumentos de audición y visión como lentes hacen difícil su práctica en la actividad diaria y con fármacos que pueden inducir sedación como las benzodiazepinas. (30)El uso del cuestionario APAIS ha sido validado ampliamente, incluso en idioma español y cuenta con una alta correlación para el diagnóstico de ansiedad perioperatorio como se ha mencionado previamente. Para fines de investigación, el margen de puntaje incrementa a 11 puntos para el diagnóstico de ansiedad. Se divide en dos segmentos, uno asociado a la sensación de ansiedad y otro a la falta de información. En nuestra población el apartado de conocimientos tuvo una puntuación de 5/10 en la población en general tanto para aspectos anestésicos como quirúrgicos, la evaluación se realizó previo a la intervención quirúrgica lo cual puede estar asociado a la falta de entendimiento sobre la intervención quirúrgica o anestésica. El puntaje asociado a la sensación de ansiedad fue de 11 puntos para la población general, demostrando la alta incidencia de ansiedad moderada.(9,26) El manejo de ansiedad preoperatoria va enfocado en una serie de técnicas no solo farmacológicas, sino educativas. Protocolos ERAS van enfocadas a la atención, valoración, seguimiento continuo de la atención preoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía, en el que destacan atención y

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

resolución de dudas sobre los eventos. La implementación de estos programas en la atención previa a la hospitalización de pacientes quienes serán sometidos a un procedimiento quirúrgico ha demostrado disminuir los niveles de ansiedad preoperatorio fuera de las intervenciones farmacológicas(3).

La evaluación APAIS es una escala útil para el diagnóstico y escrutinio de la ansiedad preoperatoria, pero su uso como predictor de intensidad de dolor no ha sido demostrado (31). En nuestro estudio se agregó la pregunta del 1-10 cuanto mediría su ansiedad al momento de evaluar el APAIS, siendo evaluación de la escala VAS para la ansiedad. El cuestionario VAS-A no determina la presencia de ansiedad, pero permite conocer el grado o intensidad referido por el paciente en un momento específico. Un estudio holístico determinó que en población francesa un puntaje de VAS >4 tuvo una correlación fuerte con el diagnóstico de ansiedad evaluado con el Inventario del estado de ansiedad (32,33). En nuestro estudio se determinó el nivel de correlación entre el puntaje de APAIS basal y el VAS-A referido por el paciente, similar a los resultados obtenidos con el cuestionario STAY-YA. La falta de correlación perfecta podría ser asociada a múltiples factores de psicológicos y sociocognitivos al momento de la evaluación y propios del origen multifactorial de la ansiedad. El alivio de la ansiedad preoperatoria sigue es un desafío importante y carece de un método ideal que proporcione un mejor alivio al estrés preoperatorio con efectos secundarios mínimos. En nuestro estudio se observó que la premedicación con dexmedetomidina es capaz de disminuir la severidad de la ansiedad perioperatoria cuando se administra aproximadamente 30 minutos previos a la inducción preanestésica. Tanto la dosis de 0.5 a 0.7 mcg/intranasales fueron capaces de disminuir la ansiedad previa a la inducción, con una disminución mayor de la ansiedad en el grupo que recibió 0.7 mcg en comparación del grupo de 0.5 mcg. Estos resultados coinciden con la sedación dosis/dependiente de la dexmedetomidina

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa reportada por Barends et al en 2020, donde se observó que dosis incrementales de dexmedetomidina entre 0.5 a 2 mcg/intranasales disminuyen producen un mayor grado de sedación en pacientes adultos mayores, donde los menores efectos de sedación se encontraron con la dosis de 0.5 mcg (34). Hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa el impacto en la severidad de la ansiedad referida por el paciente con el uso de dexmedetomidina intranasal. El tiempo de concentración máxima (Tmax) con la administración de dexmedetomidina intranasal en la población geriátrica se alcanzó entre los 57-81 minutos de su administración, para la dosis de 0.5 mcg/kg intranasales la Cmax fue de 0.15 mcg/ml, para 1 mcg/kg fue de 0.26 ng/ml y para 2 mcg/kg fue de 0.46 ng/ml (34).

El uso de adyuvantes en la inducción preanestésica permite disminuir la dosis de fármacos durante la inducción y con ello evitar los cambios cardiovasculares asociados a los mismos. En un ensayo clínico realizado en India, se evaluaron los requerimientos de Propofol para la pérdida del estado de consciencia, en este estudio se observó que la premedicación con 1 mcg/kg intravenosos de dexmedetomidina 20 minutos previo a la inducción anestésica disminuyó la respuesta hemodinámica a la laringoscopia. Estos sujetos recibieron Propofol en bolos hasta la pérdida de la consciencia, con una disminución de la dosis necesaria para el LOC de aproximadamente el 30% (35). El uso de anestesia total intravenosa con dispositivos TCI permite la administración de fármacos mediante modelos matemáticos que predicen las concentraciones a sitio efecto y plasmáticos en tiempo real ajustados a covariables poblacionales y estimación por predicción de comportamiento farmacocinético-farmacodinámico validado en grupos específicos. El uso de un modelo TCI permite evaluar el efecto clínico observado con la concentración predicha. En nuestro estudio se realizó perfusión por TCI de fentanil y posterior e inmediatamente al lograr el equilibrio del fármaco opioide se inició la perfusión por TCI de Propofol con el modelo farmacocinético

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Elefeld con opioide a una Concentración a Sitio efecto de 3 mcg/ml, con el fin de evaluar la concentración predicha a sitio efecto en la que se alcanza la pérdida del estado de consciencia. Al igual que los estudios mencionados, la concentración de Propofol en la que los individuos alcanzaron a la pérdida de la consciencia fue menor en el grupo de dexmedetomidina con una disminución puntual de 0.27 mcg/ml con la administración de 0.5 mcg y 0.39 ng/ml en el grupo de 0.7 mcg/kg. Interesantemente, la C_e no tuvo diferencia entre los dos grupos, posiblemente secundario a la disminución de solo el 30% de la dosis entre ambos grupos. En un ensayo clínico controlado se evaluó el efecto de la premedicación con 0.5 a 1 mcg/kg de dexmedetomidina intravenosa en carga 10 minutos posterior al inicio de la perfusión de Propofol a una velocidad de 10 mg/kg/hora con una disminución de la dosis de 1.12 ± 0.33 mg/kg en los grupos que recibieron dexmedetomidina en comparación de los controles. Los resultados obtenidos indican que la dosis administrada intranasal en adultos mayores con un tiempo de administración de aproximadamente 30 minutos tiene un efecto sinérgico en la sedación con Propofol cuando se utilizan en la inducción anestésica. La dexmedetomidina disminuye la liberación de norepinefrina en el área pre óptica del hipotálamo, conduciendo una desinhibición de las vías inhibitorias GABAadrenérgicas y galanérgicas a los núcleos mesencefálicos excitadores, esto conlleva a la disminución de la señalización adrenérgica talamocortical produciendo un estado de sedación, estos mecanismos son los postulados en el efecto de sinergia entre Propofol-dexmedetomidina.(35)

Durante la sedación con dexmedetomidina los efectos electroencefalográficos son una disminución del poder general dosis dependiente, con preservación de las ondas en huso, se ha estimado un aumento en potencia entre 2 y 15 Hz, una disminución general de la potencia en el rango de 20 a 40 Hz y oscilaciones del husillo entre 12 y 16 Hz. En un ensayo realizado en la universidad de Yale, se observó que a diferencia del Índice Bispectral, el Índice de Estado de

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Paciente es más sensible en ver cambios en la sedación con dexmedetomidina. En este estudio se evaluarón cuatro marcadores electroencefalográficos, donde se observó que los efectos más notables de la dexmedetomidina se encuentran en la disminución de frecuencia del borde espectral (SEF95) y la dimensión de correlación (CD), un tipo de dimensión fractal utilizada para evaluar la complejidad de un sistema. En nuestro estudio no se observó diferencia en el PSI basal y al LOC de los sujetos, probablemente secundario al artefacto que se crea por el movimiento ciliar previo a la administración del bloqueador neuromuscular (36).

Durante el procedimiento transoperatorio se realizó la determinación de las concentraciones a sitio efecto de Propofol para mantener un PSI entre 25-50. (36) Las concentraciones requeridas para mantener al paciente en plano hipnótico fueron menores en comparación de los sujetos que no tuvieron premedicación con dexmedetomidina. El uso de dexmedetomidina se ha asociado previamente a valores inferiores de PSI durante el mantenimiento anestésico, a menores requerimientos de Propofol o halogenados, lo que demuestra que la premedicación con dexmedetomidina intranasal no solo es eficaz en la reducción de ansiedad perioperatoria, sino en los requerimientos de hipnótico. Diversos estudios refieren una disminución en la dosis de opioides en el perioperatoria durante la administración de dexmedetomidina, al igual que el ensayo clínico Aleman del 2021 con uso de monitoreo de profundidad anestésica con PSI se disminuyó la dosis requerida de hipnótico, pero no de opioide. (37) Sin embargo, en nuestro estudio no se midió la respuesta simpática al estímulo nocivo. Independientemente, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre el uso de opioides entre los grupos, por lo que la diferencia entre dosis y C_e máximas de Propofol no fueron dependientes de las concentraciones de fentanil. (38,39) El efecto sinérgico entre Propofol y dexmedetomidina y su repercusión en las dosis requeridas para mantener el estado hipnótico guiado por electroencefalograma deben ser

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa consideradas para la titulación de fármacos durante el perioperatorio con el uso de adyuvantes. Los efectos benéficos en la disminución de IL-6, IL-8 y neuro protección, así como disminución e incidencia de delirium por agitación en adulto mayor hacen lo colocan como una opción como adyuvante transoperatorio, pero la sinergia con Propofol puede llevar a repercusiones hemodinámicas si no se titula adecuadamente. (40,41)

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Limitantes

Las limitantes del presente estudio es la influencia de múltiples factores psicosociales, escolares, antecedente de eventos adversos en procedimientos anestésicos que no fueron posibles de medir dado que no todos los pacientes reciben una evaluación psicológica y de trabajo social previo a un procedimiento quirúrgico y la influencia que estas pueden tener en la ansiedad preoperatoria. Al no ser una variable cuantificada, contar con un grupo de control y la aleatorización de la muestra se disminuyó el riesgo de sesgo por la limitante de recolección de datos.

El grupo de pacientes fueron sometidos a procedimientos programados, donde el tiempo de administración e ingreso quirúrgico no puede ser específico, por lo que la absorción de dexmedetomidina intranasal y la concentración plasmática y en sitio efecto pueden variar entre los tiempos administrados, se trató de medir este error al cuantificar el tiempo desde la administración e inducción anestésica, observando que no hubo diferencia entre los grupos de estudio.

Al ser parte de un protocolo de investigación con limitante de tiempo, Se amplió el rango de edad para la selección de sujetos de participación, si bien, se incluye este amplio grupo en la clasificación de pacientes geriátricos, la farmacocinética no se comporta de forma segmental, sino lineal e incluso exponencial con el envejecimiento lo cual puede no hacer comparables grupos con gran diferencia de edad.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Conclusiones:

El uso de dexmedetomidina como premedicación en pacientes adultos mayores disminuye las concentraciones a sitio efecto de Propofol con modelo Eleveld con Opioide para lograr la pérdida del estado de consciencia, pero no tiene efecto en la C_e para el retorno de la consciencia. No se observó efecto en el índice de estado del paciente.

La dexmedetomidina intranasal tiene un efecto de sinergia con el Propofol durante el mantenimiento de Anestesia Total Intravenosa guiado por TCI, el cual guiado por neuro monitoreo puede reducir las C_e requeridas para un adecuado mantenimiento del estado hipnótico y disminución de las dosis totales administradas de Propofol. La premedicación aproximadamente 30 minutos previos a la inducción preanestésica son eficaces en la disminución de la severidad de la ansiedad perioperatoria.

La premedicación con dexmedetomidina intranasal presenta una estabilidad hemodinámica en las dosis evaluadas en adultos mayores, no incrementa la necesidad de inotrópicos o vasoconstrictores durante el transoperatorio, y no presenta disminución del patrón respiratorio o saturación de oxígeno, siendo una opción segura para la premedicación en adultos mayores.

La ansiedad perioperatoria tiene una alta incidencia en pacientes adultos mayores quienes serán sometidos a cirugía general programada con una percepción autoevaluada por el paciente como moderada. Los efectos benéficos sobre la morbimortalidad asociado a la ansiedad perioperatorio requieren de estudios que confirmen su beneficio en la disminución de complicaciones asociadas a actos quirúrgicos, disminución de estancia intrahospitalaria, mejoría en la atención y calidad del paciente. El manejo de la ansiedad perioperatoria es un problema multidisciplinario que requiere la atención del equipo quirúrgico e implementación de protocolos de seguridad y atención integral de los pacientes con medidas farmacológicas y no farmacológicas en la atención,

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Suplementarios

Sup. Fig. 1 Tarjeta de aleatorización de dosis

Instrucciones de aleatorización:

- 1) Se asignará al sujeto un número de identificación alfa numérico ordenado Ejem. DIN001-DIN-002... el cual será introducido en la app RCT como identificador en el parámetro "Number of Subject" y seleccionará la opción "Aleatorización nuevo paciente"
- 2) La aplicación mostrará el bloque de estudio "A, B o C" y elegirá el vial correspondiente.
- 3) Sí la Aplicación mostró la opción:
 - _____ . Cargará la dosis de 0.5 mcg/kg de frasco y llevará a un volumen final de 1 cc.
 - _____ . Cargará la dosis de 0.7 mcg/kg y llevará a un volumen final de 1 cc.
 - _____ . Cargará la opción de 1 cc de solución salina al 0.9%

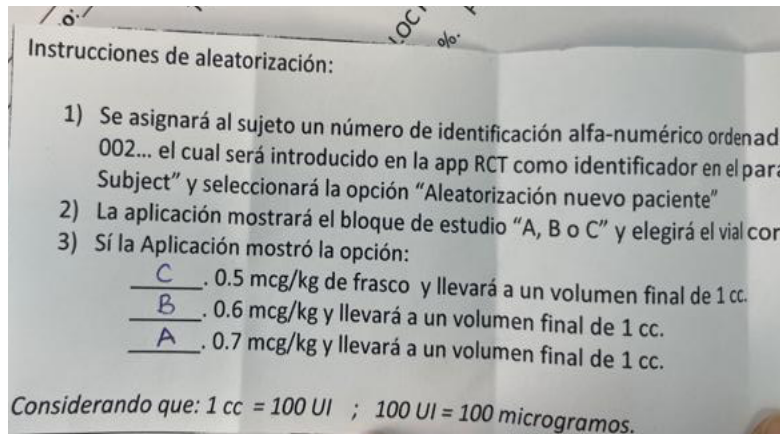
Considerando que: 1 cc = 100 UI ; 100 UI = 100 microgramos.

Sup. Fig. 2 Aleatorización de participantes de investigación por la App RCT

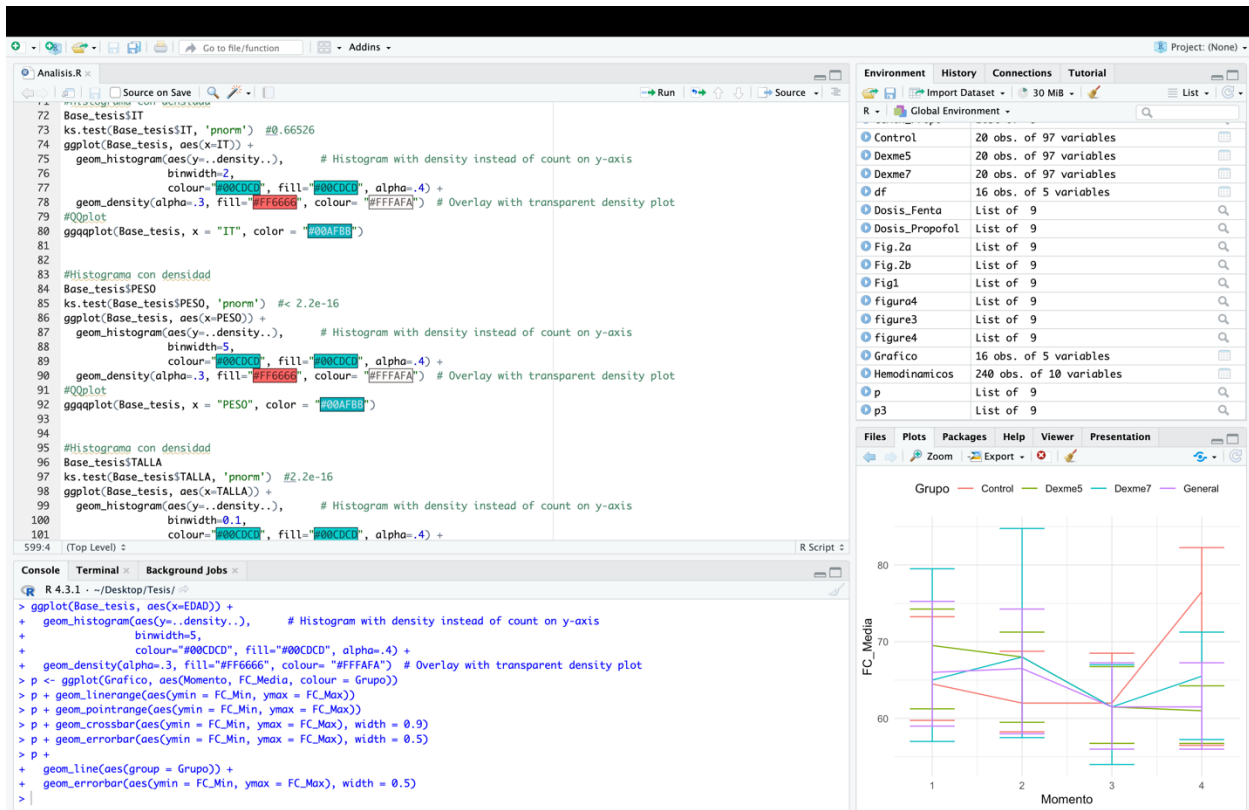
	A	B	C	D	E	F	G
1	Study Name	Center Name	#	Arm's name	Arm	Randomization c	Patient Code
2	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		1 Grupo A	A	08/22/2023 13:0	DIN001
3	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		2 Grupo B	B	08/22/2023 23:3	DIN002
4	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		3 Grupo C	C	08/23/2023 8:25	DIN003
5	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		4 Grupo A	A	08/23/2023 12:0	DIN004
6	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		5 Grupo B	B	08/24/2023 8:21	DIN005
7	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		6 Grupo C	C	08/28/2023 8:06	DIN006
8	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		7 Grupo C	C	08/29/2023 8:14	DIN007
9	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		8 Grupo B	B	08/30/2023 8:06	DIN008
10	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		9 Grupo A	A	08/30/2023 8:06	DIN009
11	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		10 Grupo A	A	08/30/2023 11:1	DIN010
12	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		11 Grupo B	B	09/01/2023 7:52	DIN011
13	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		12 Grupo C	C	09/01/2023 7:53	DIN012
14	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		13 Grupo C	C	09/01/2023 8:09	DIN013
15	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		14 Grupo A	A	09/05/2023 6:47	DIN014
16	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		15 Grupo B	B	09/05/2023 6:47	DIN015
17	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		16 Grupo A	A	09/05/2023 11:0	DIN016
18	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		17 Grupo C	C	09/05/2023 15:5	DIN017
19	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		18 Grupo B	B	09/05/2023 16:0	DON018
20	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		19 Grupo B	B	09/07/2023 7:42	DIN019
21	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		20 Grupo C	C	09/07/2023 10:1	DIN020
22	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		21 Grupo A	A	09/08/2023 10:4	DIN021
23	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		22 Grupo C	C	09/11/2023 19:3	DIN022
24	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		23 Grupo A	A	09/13/2023 8:20	DIN023
25	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		24 Grupo B	B	09/15/2023 16:1	DIN024
26	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		25 Grupo A	A	09/18/2023 7:17	DIN025
27	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		26 Grupo C	C	09/18/2023 10:3	DIN026
28	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		27 Grupo B	B	09/19/2023 8:04	DIN027
29	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		28 Grupo C	C	09/19/2023 15:0	DIN028
30	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		29 Grupo A	A	09/20/2023 11:0	DIN029
31	DEXMEDETOMI	PEMEX Norte		30 Grupo B	B	09/21/2023 6:41	DIN030

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Sup. Fig. 3 Aleatorización final de grupos ocultos

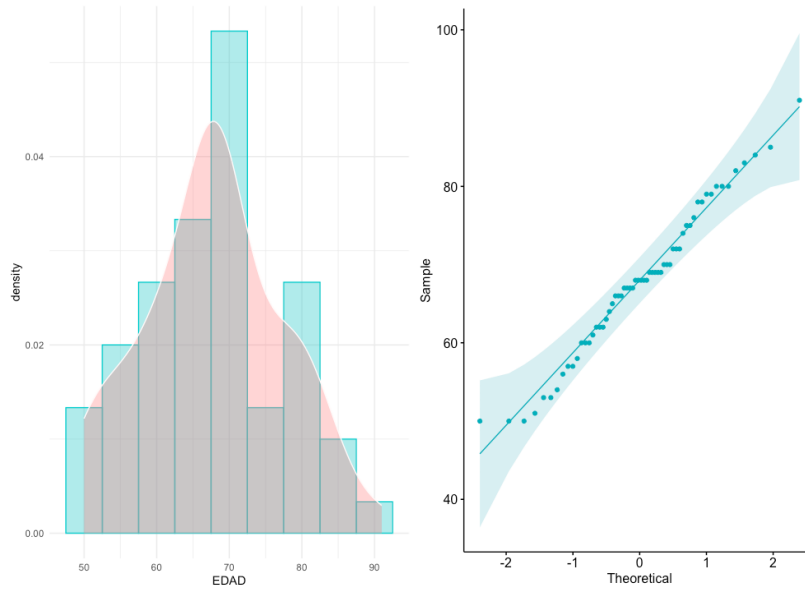


Sup. Fig. 4 Ambiente de Trabajo R.

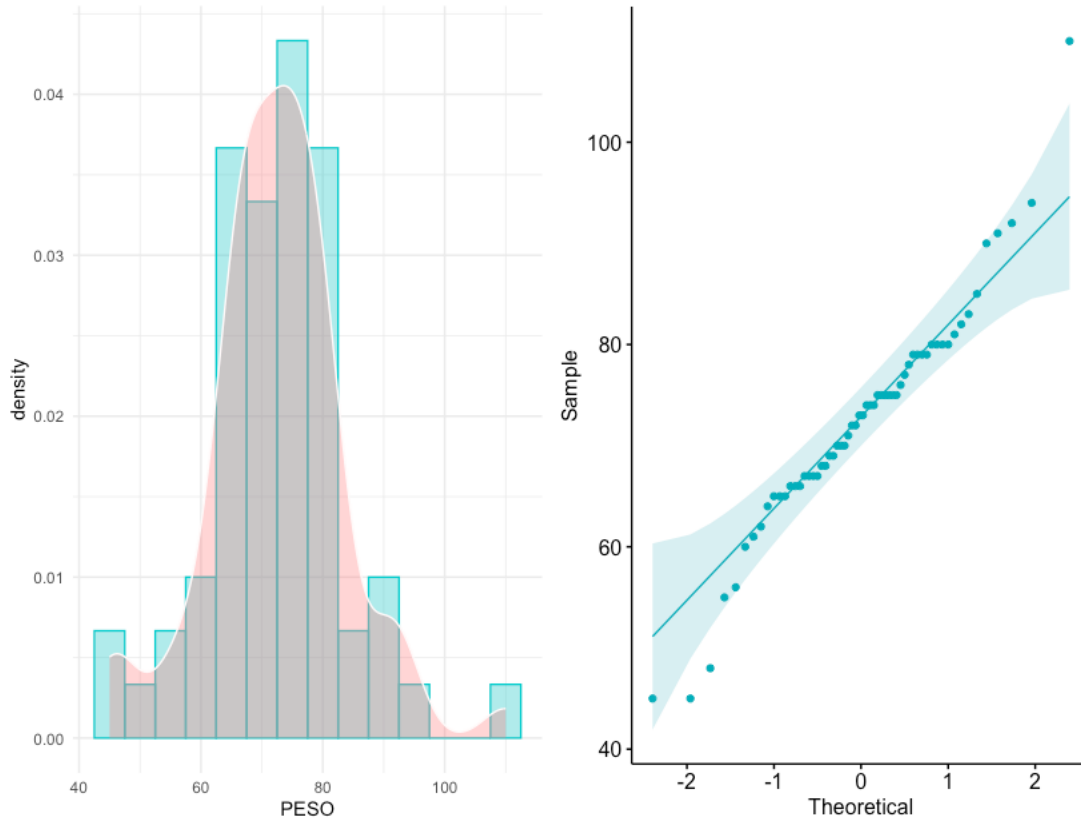


Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Sup. Fig. 5 Distribución muestra para variable: Edad.

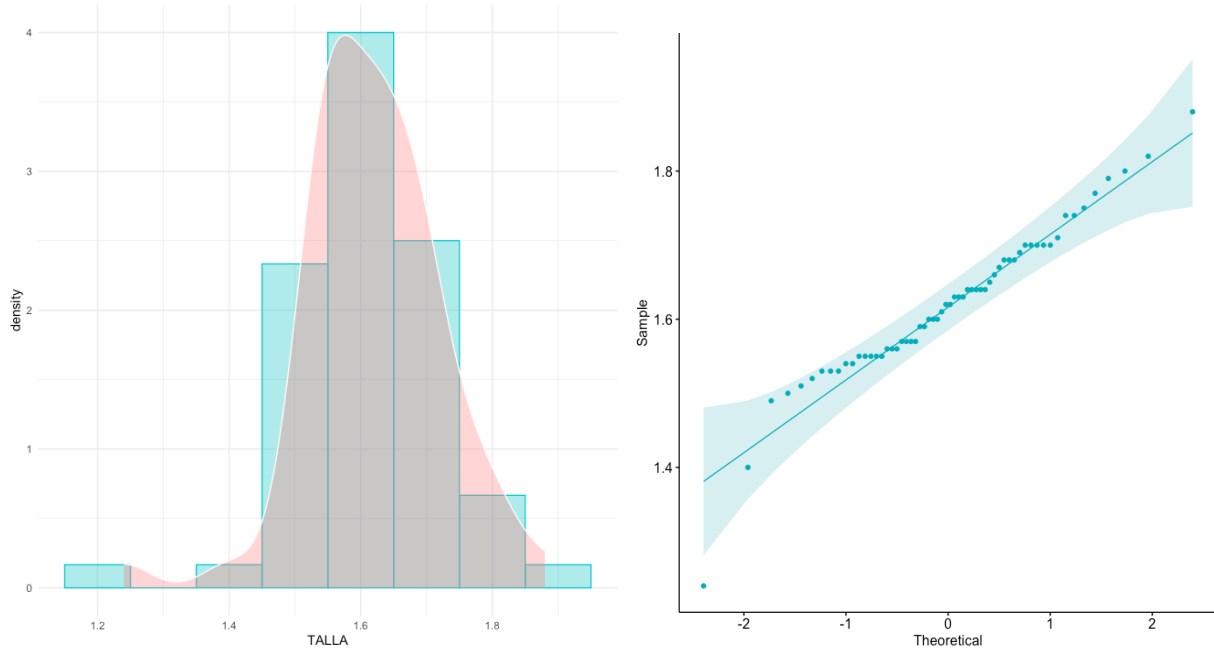


Sup. Fig. 6 Fig. 2ª. Distribución muestra para variable: Peso.

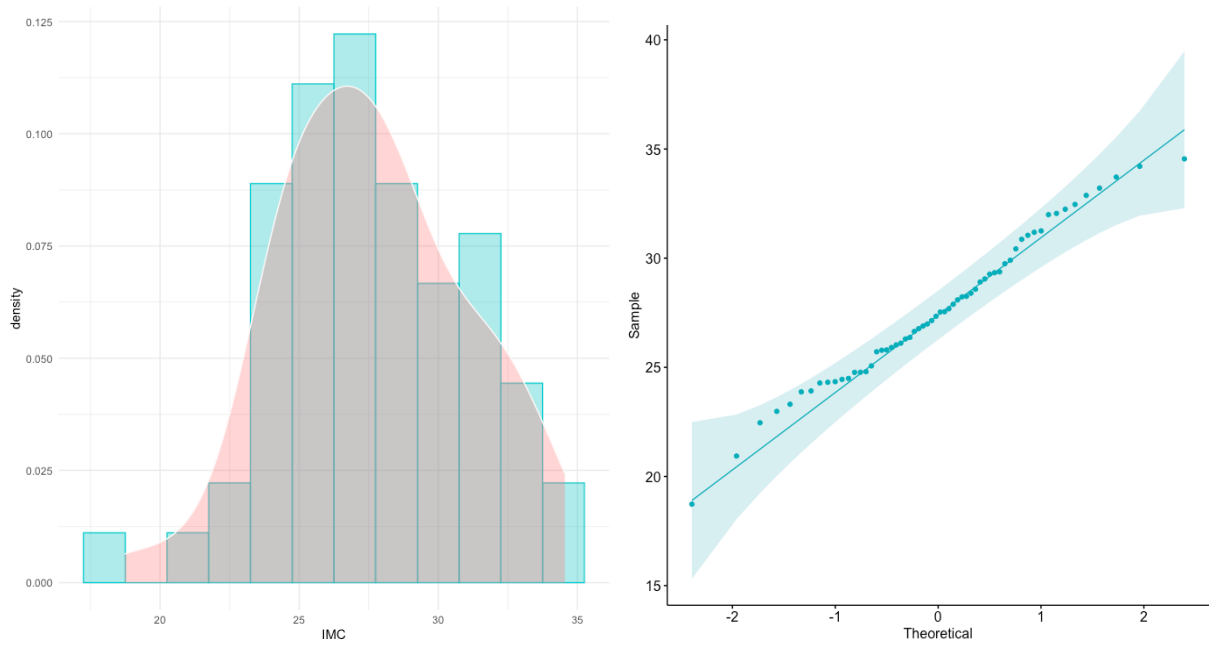


Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Sup. Fig. 7 Distribución muestra para variable: Talla.

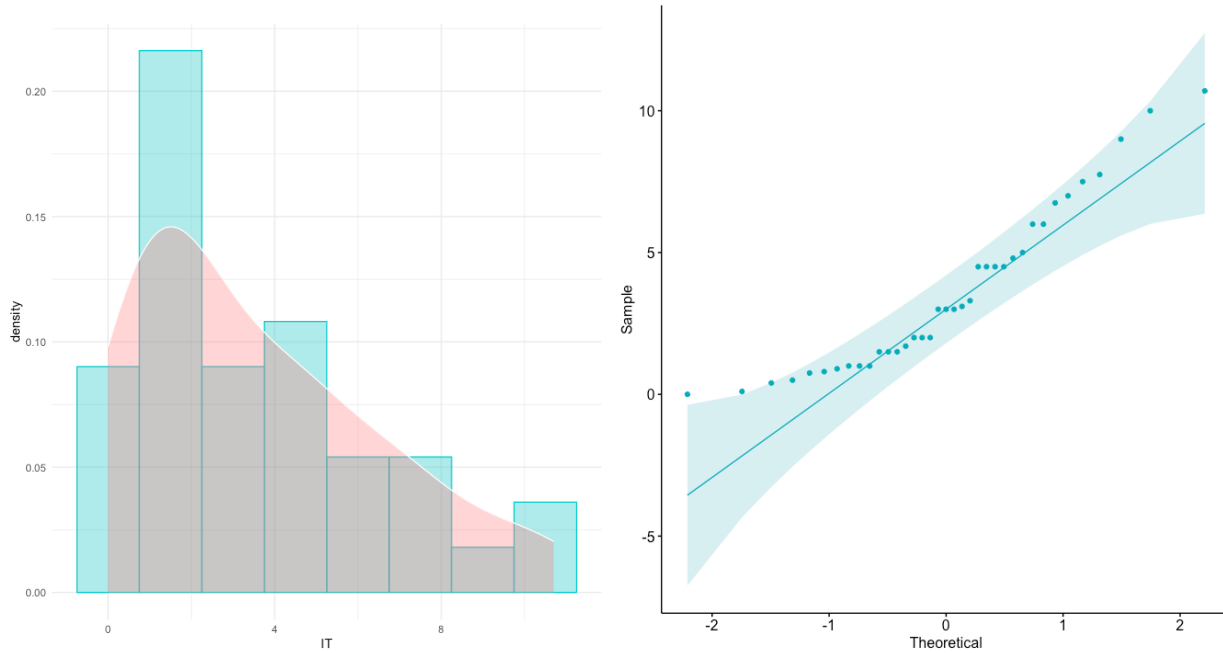


Sup. Fig. 8 Distribución muestra para variable: Talla.



Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Sup. Fig. 9 Distribución muestra para variable: IT.



Variable	Density	P Valor
Edad	1	<0.0001
Peso	0.66	<0.0001
Talla	0.90	<0.0001
IMC	1	<0.0001
IT	0.66	<0.0001

Supl. 1 Prueba de normalidad

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para determinar la distribución muestras como se muestra en la tabla S1.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Anexos:

Anexo 1 Carta de Aprobación por comité de bioética

			
		Oficio	Fecha Ciudad de México, a 06 de septiembre 2023
Remitente	Dirección Corporativa de Administración Subdirección de Servicio de Salud Gerencia de Servicios de Médicos Hospital Central Norte Jefatura de Enseñanza e Investigación	Número	IDCAS-SSS GSM-HCN-INV-0039-2023
		Número de expediente	BECA # 804672
Destinatario	Dr. Juan Alberto Lira Lucio Médico Residente de 3er. año Anestesiología HOSPITAL CENTRAL NORTE	Antecedentes: Número(s): Número único de expediente: Fecha(s):	
Asunto:	CARTA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO	Anexo	<input type="checkbox"/>

Notificamos que ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, el protocolo, sometido para evaluación del estudio clínico, con el título:

“Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa”

Por lo tanto, han sido autorizados por los Comités de este Hospital para realizar dicho estudio en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, como investigador responsable.
Sin más por el momento, quedamos de usted

ATENTAMENTE.



Dra. Mónica Griselda Arellano Mendoza
Comité de Investigación
Registro Cofepris 18CL09002035
Presidenta


Dr. Aldo Frágoso Díaz
Comité de Ética en Investigación
Registro de Cobioética-09-CEI-001-20220117
Presidente


Dr. Hector Santillan Paredes
SPA Jefatura de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Norte

Elaboro:rrf

Anexo 2 Consentimiento informado

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  **PEMEX**
POR EL RESGATE DE LA SOBERANÍA

 **2023 Francisco VILLA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

"Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa"

Yo, _____, número de Ficha _____ y fecha de nacimiento _____ Fecha: ____/____/____

He leído la información que se me ha entregado y se ha explicado de forma verbal, clara y sin tecnicismos sobre mi participación, probables beneficios, así como riesgos por parte de los médicos-investigadores que consiste la investigación en la que participaré.

Mi participación en el proyecto es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o a abandonar en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura. Consiento en participar en este proyecto, he tenido la oportunidad de plantear mis dudas, temores y expectativas respecto al estudio. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio, han respondido todas mis preguntas, me han dado información complementaria del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

Se me ha explicado sobre la confidencialidad de la información médico legal obtenida de este estudio y el respaldo del expediente médico clínico siguiendo las NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, la despersonalización de la información posterior a la obtención y captura de los datos clínicos obtenidos y que esta no será identificable, y autorizo su uso para la publicación científica de la misma sin que esta confiera un beneficio económico o de otra índole para mi persona.

Paciente: _____ Firma: _____

1º Testigo _____ Firma: _____

Relación con el paciente _____

2º Testigo _____ Firma: _____

Investigador _____ Firma: _____

Página 1 de 1.

}

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la perdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

Anexo 3 Hoja de recolección de datos

PROTOCOLO DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____ Genero F/M. Edad: _____ años Ficha: _____ CLAVE: DIN _____
Grupo A. / B / C Fecha: _____ Peso: _____ Talla: _____

Pre anestésico:

Hora administración _____:_____. Hrs.
FC _____ lpm. TA _____/____ mmHg. FR _____ rpm SatO2 _____%. PSI _____.

INDUCCIÓN:

Hora Inicio Inducción: _____ hrs. Tiempo. Dex_Ind _____
Hora LOC: _____:_____. Hrs. Tiempo dexme.LOC _____ min.
LOC Ce Fentanil _____ ng/ml LOC Ce Propofol _____ mcg/ml LOC PSI _____.
FC _____ lpm. TA _____/____ mmHg. FR _____ rpm SatO2 _____%.
PSI_Max _____ PSI_Min. _____

EDUCCIÓN:

Hora Cierre Fentanil: _____:_____. Hrs. Dosis Final Fentanil: _____ mcg. CeMax_Fen. _____ ng/ml. CeMin_Fen. _____ ng/ml
Hora Cierre Propofol _____:_____. Hrs. Dosis Final Propofol: _____ mg. CeMax_Propo. _____ ng/ml. CeMin_Pro. _____ ng/ml
Hora ROC: _____ Hrs. T_dexme.ROC _____ min. T_Cierre_Fenta_ROC. _____ min. T_Cierre_Propo_ROC. _____ min
ROC Ce Fentanil _____ ng/ml ROC Ce Propofol _____ mcg/ml ROC PSI _____.
FC _____ lpm. TA _____/____ mmHg. FR _____ rpm SatO2 _____%.

Anotaciones: _____

Referencias:

1. Ayele B, Tadesse M, Tilahun R, Nega B. Translation of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Score (APAIS) into the Amharic Version and Its Validation for Evaluation of Preoperative Anxiety. *Ethiop J Health Sci.* el 1 de marzo de 2021;31(2):349–58.
2. Vergara-Romero M, Morales-Asencio JM, Morales-Fernández A, Canca-Sanchez JC, Rivas-Ruiz F, Reinaldo-Lapuerta JA. Validation of the Spanish version of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Health Qual Life Outcomes.* el 7 de junio de 2017;15(1).
3. Friedrich S, Reis S, Meybohm P, Kranke P. Preoperative anxiety. Vol. 35, *Current Opinion in Anaesthesiology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 674–8.
4. Bansal T, Joon A. Preoperative anxiety-an important but neglected issue: A narrative review. *The Indian Anaesthetists' Forum.* 2016;17(2):37.
5. Eberhart L, Aust H, Schuster M, Sturm T, Gehling M, Euteneuer F, et al. Preoperative anxiety in adults - A cross-sectional study on specific fears and risk factors. *BMC Psychiatry.* el 30 de marzo de 2020;20(1).
6. Wu H, Zhao X, Chu S, Xu F, Song J, Ma Z, et al. Validation of the Chinese version of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Health Qual Life Outcomes.* el 11 de marzo de 2020;18(1).
7. Kassahun WT, Mehdorn M, Wagner TC, Babel J, Danker H, Gockel I. The effect of preoperative patient-reported anxiety on morbidity and mortality outcomes in patients undergoing major general surgery. *Sci Rep.* el 1 de diciembre de 2022;12(1).
8. Tadesse M, Ahmed S, Regassa T, Girma T, Mohammed A. The hemodynamic impacts of preoperative anxiety among patients undergoing elective surgery: An institution-based prospective cohort study. *International Journal of Surgery Open.* el 1 de junio de 2022;43.
9. Aysegul B, Gonul S, Elif C. Effects of Preoperative Anxiety on Intraoperative Hemodynamics and Postoperative Pain. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2019;29(9):868–73.
10. Baagil H, Baagil H, Gerbershagen MU. Preoperative Anxiety Impact on Anesthetic and Analgesic Use. Vol. 59, *Medicina (Lithuania).* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
11. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* el 3 de marzo de 2015;313(9):916–25.
12. Jun JH, Kim KN, Kim JY, Song SM. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia.* el 1 de septiembre de 2017;64(9):947–61.
13. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia.* mayo de 2001;56(5):408–13.

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

14. Goswami D, Yadav P, Bhatt R, Lakshmanan S, Roychoudhury A, Bhutia O. Comparison of Efficacy of Dexmedetomidine and Clonidine Infusion to Produce Hypotensive Anesthesia in Patients Undergoing Orthognathic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. el 1 de enero de 2022;80(1):55–62.
15. Song SW, Jin Y, Lim H, Lee J, Lee KH. Effect of intramuscular midazolam premedication on patient satisfaction in women undergoing general anaesthesia: A randomised control trial. *BMJ Open*. el 1 de junio de 2022;12(6).
16. Ni K, Zhu J, Ma Z. Preoperative anxiety and postoperative adverse events: a narrative overview. *Anesthesiology and Perioperative Science*. el 17 de julio de 2023;1(3).
17. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Vol. 56, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2017. p. 893–913.
18. Wang W, Ma Y, Liu Y, Wang P, Liu Y. Effects of Dexmedetomidine Anesthesia on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *ACS Chem Neurosci*. el 3 de agosto de 2022;13(15):2309–14.
19. Yu H, Kang H, Fan J, Cao G, Liu B. Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in the elderly: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 12, *Brain and Behavior*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
20. Kim J, Kim WO, Kim H Bin, Kil HK. Adequate sedation with single-dose dexmedetomidine in patients undergoing transurethral resection of the prostate with spinal anaesthesia: A dose-response study by age group. *BMC Anesthesiol*. el 27 de enero de 2015;15(1).
21. Uusalo P, Jätinvuori H, Löyttyniemi E, Kosola J, Saari TI. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *Journal of Arthroplasty*. el 1 de abril de 2019;34(4):686-692.e2.
22. Uusalo P, Seppänen SM, Järvisalo MJ. Feasibility of Intranasal Dexmedetomidine in Treatment of Postoperative Restlessness, Agitation, and Pain in Geriatric Orthopedic Patients. *Drugs Aging*. el 1 de mayo de 2021;38(5):441–50.
23. Li BL, Guan YP, Yuen VM, Wei W, Huang M, Zhang MZ, et al. Population Pharmacokinetics of Intranasal Dexmedetomidine in Infants and Young Children. *Anesthesiology*. el 1 de agosto de 2022;137(2):163–75.
24. Lim BG, Lee IO. Anesthetic management of geriatric patients. Vol. 73, *Korean Journal of Anesthesiology*. Korean Society of Anesthesiologists; 2020. p. 8–29.
25. Srifuengfung M, Abraham J, Avidan MS, Lenze EJ. Perioperative Anxiety and Depression in Older Adults: Epidemiology and Treatment. Vol. 31, *American Journal of Geriatric Psychiatry*. Elsevier B.V.; 2023. p. 996–1008.
26. López-Graciano SA, Sillas-González DE, Jiménez VDÁ, Rivas-Ubaldo OS. Level of preoperative anxiety in patients scheduled for surgery. *Medicina Interna de Mexico*. el 1 de mayo de 2021;37(3):324–34.
27. Ivette Hernández Hernández A, Juan López Bascope A, Antonio Guzmán Sánchez J. Nivel de ansiedad e información preoperatoria en pacientes programados para cirugía. Un estudio transversal descriptivo [Internet]. 2016. Disponible en: www.medigraphic.org.mx

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

28. Wada S, Inoguchi H, Sadahiro R, Matsuoka YJ, Uchitomi Y, Sato T, et al. Preoperative Anxiety as a Predictor of Delirium in Cancer Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *World J Surg.* el 15 de enero de 2019;43(1):134–42.
29. Aust H, Eberhart L, Sturm T, Schuster M, Nestoriuc Y, Brehm F, et al. A cross-sectional study on preoperative anxiety in adults. *J Psychosom Res.* el 1 de agosto de 2018;111:133–9.
30. Zemła AJ, Nowicka-Sauer K, Jarmoszewicz K, Wera K, Batkiewicz S, Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety. *Anestezjol Intens Ter.* el 31 de marzo de 2019;51(1):64–9.
31. Ducoulombier V, Chiquet R, Graf S, Leroy B, Bouquet G, Verdun S, et al. Usefulness of a Visual Analog Scale for Measuring Anxiety in Hospitalized Patients Experiencing Pain: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Pain Management Nursing.* el 1 de diciembre de 2020;21(6):572–8.
32. Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety [Internet]. Vol. 8, Health and Quality of Life Outcomes. 2010. Disponible en: <http://www.hqlo.com/content/8/1/57>
33. Ducoulombier V, Chiquet R, Graf S, Leroy B, Bouquet G, Verdun S, et al. Usefulness of a Visual Analog Scale for Measuring Anxiety in Hospitalized Patients Experiencing Pain: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Pain Management Nursing.* el 1 de diciembre de 2020;21(6):572–8.
34. Barends CRM, Driesens MK, Struys MMRF, Visser A, Absalom AR. Intranasal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose cohort study. *Br J Anaesth.* el 1 de abril de 2020;124(4):411–9.
35. Mu B, Xu W, Li H, Suo Z, Wang X, Zheng Y, et al. Determination of the effective dose of dexmedetomidine to achieve loss of consciousness during anesthesia induction. *Front Med (Lausanne).* 2023;10.
36. Han L, Drover DR, Chen MC, Saxena AR, Eagleman SL, Nekhendzy V, et al. EEG response of dexmedetomidine during drug induced sleep endoscopy. *Front Neurosci.* 2023;17.
37. Thomas J, Koch S, Liederwald L, Pohrt A, Mueller A. Dexmedetomidine Induces Low Patient State Indices While Preventing the Development of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing General Anesthesia-A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial (NEUPRODEX). 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-858293/v1>
38. Liu H, Gao M, Zheng Y, Sun C, Lu Q, Shao D. Effects of dexmedetomidine at different dosages on perioperative haemodynamics and postoperative recovery quality in elderly patients undergoing hip replacement surgery under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Trials.* el 1 de diciembre de 2023;24(1).
39. Joe HB, Chae YJ, Song SH, Yi IK. Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on the cardiovascular autonomic nervous system during spinal anesthesia: preliminary randomized controlled observational study. *J Clin Monit Comput.* el 1 de diciembre de 2023;37(6):1541–51.
40. Joe HB, Chae YJ, Song SH, Yi IK. Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on the cardiovascular autonomic nervous system during spinal anesthesia:

Efecto de la premedicación con dexmedetomidina intranasal en la concentración a sitio efecto durante la pérdida y retorno a la consciencia en adultos mayores sometidos a cirugía bajo anestesia total intravenosa

preliminary randomized controlled observational study. *J Clin Monit Comput.* el 1 de diciembre de 2023;37(6):1541–51.

41. Liu H, Gao M, Zheng Y, Sun C, Lu Q, Shao D. Effects of dexmedetomidine at different dosages on perioperative haemodynamics and postoperative recovery quality in elderly patients undergoing hip replacement surgery under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Trials.* el 1 de diciembre de 2023;24(1).