

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“SEDACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES PREMEDICADOS CON DEXMEDETOMIDINA
SOMETIDOS A RINOSEPTOPLASTIA COMPARADA CON MIDAZOLAM”

HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA ISSEMYM

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA: M.C. MANUEL ZARAGOZA ALVAREZ

DIRECTOR DE TESIS: ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA CUITLÁHUAC MÁRQUEZ ZAPIEN

ASESOR DE TESIS: ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA NORMA TERESA MAGAÑA ACOSTA

REVISORES DE TESIS:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA BLANCA NIEVES MORA ARÉVALO

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA EMMA GONZÁLEZ HIDALGO

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA NORMA TERESA MAGAÑA ACOSTA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

**“SEDACIÓN POSTOPERATORIA EN PACIENTES
PREMEDICADOS CON DEXMEDETOMIDINA SOMETIDOS
A RINOSEPTOPLASTIA COMPARADA CON MIDAZOLAM”**

ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. MARCO TEORICO	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	21
5. HIPÓTESIS	22
6. OBJETIVOS	23
7. MÉTODO Y MATERIALES	24
8. IMPLICACIONES ÉTICAS	26
9. RESULTADOS	28
10. DISCUSIÓN	32
11. CONCLUSIONES	33
12. RECOMENDACIONES	34
13. BIBLIOGRAFÍA	35
14. ANEXOS	38

RESUMEN

Introducción: La cirugía otorrinolaringológica supone un desafío para el anestesiólogo, teniendo que hacer uso de medicamentos de acción corta que permiten intervenciones quirúrgicas ambulatorias ya que reducen los niveles de agitación postoperatoria con una reducción en los costos del sector salud.

Objetivo: Analizar la sedación postoperatoria con el uso de dexmedetomidina vs midazolam como premedicación de la anestesia general balanceada en la realización de rinoseptoplastia.

Material y métodos: En este estudio se incluyeron 40 pacientes programados de forma electiva para realizar rinoseptoplastia de entre 15 y 60 años, con una clasificación de ASA 1 y 2, elegidos al azar en dos grupos: premedicación con midazolam 20 pacientes y dexmedetomidina 20 pacientes, valorando el grado de sedación postoperatoria.

Análisis estadístico: Se empleó ANOVA factorial.

Resultados: En la comparación de ambos grupos encontramos $F(\text{calculada}) = 5.48 > F(\text{crítico}) = 2.014$ por lo que se acepta la hipótesis de investigación, indicando que hay una diferencia significativa entre el grupo de midazolam y el de dexmedetomidina, por lo que la dexmedetomidina como premedicación anestésica en rinoseptoplastia proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam.

Conclusión: Acorde a nuestros objetivos concluimos que el grado de sedación postoperatoria que muestra el grupo de los pacientes premedicados con dexmedetomidina es mayor y con una distribución más estable y uniforme comparada con el premedicado con midazolam.

SUMMARY

Introduction: The otolaryngology surgery is a challenge for the anesthesiologist, having to make use of short-acting drugs that allow outpatient surgery and reducing postoperative agitation levels with a reduction in health sector costs.

Objective: To analyze postoperative sedation using dexmedetomidine vs midazolam as premedication of general anesthesia in performing rhinoseptoplasty.

Methods: In this study of 40 patients scheduled for elective rhinoseptoplasty between 15 and 60 years, with an ASA classification 1 and 2, chosen randomly into two groups: 20 patients premedication with midazolam and dexmedetomidine 20 patients, assessing the degree of postoperative sedation.

Statistical analysis: Factorial ANOVA.

Results: In the comparison of both groups find F (calculated) = 5.48 > F (critical) = 2.014 so accepting the research hypothesis, indicating that there is a significant difference between the group of midazolam and dexmedetomidine, so that dexmedetomidine as premedication in rhinoseptoplasty provides better postoperative sedation than midazolam.

Conclusion: According to our objectives we conclude that the degree of postoperative sedation showing the group of patients premedicated with dexmedetomidine is greater and a more stable and uniform distribution compared with premedicated with midazolam.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La atención anestésica de un paciente sometido a cirugía otorrinolaringológica supone un desafío para el anesthesiologo al elaborar un plan anestésico que se ajuste a las necesidades del cirujano, el anesthesiologo y el paciente. Un problema fundamental que se debe de resolver previo a la cirugía es el elegir fármacos anestésicos apropiados compatibles con el procedimiento quirúrgico. ⁽¹⁾

La anestesia en este tipo de cirugías presenta una gran variedad de técnicas anestésicas, debido a la diversidad de edades de los pacientes y las patologías tratadas. ⁽²⁾ El uso de medicamentos de acción corta y las modificaciones de la organización de los cuidados permiten ahora la práctica de muchas intervenciones quirúrgicas ambulatorias ya que reducen los niveles de agitación postoperatoria con una reducción en los costos del sector salud. ⁽³⁾

En la cirugía de nariz, en especial en la rinoseptoplastia se requiere la administración de anestesia general balanceada, la cual proporciona al paciente una profundidad anestésica adecuada, así como analgesia. Un punto clave es brindar sedación preoperatoria y postoperatoria administrando un ansiolítico amnésico con la finalidad de mantener al paciente tranquilo, ya que posterior a la extubación el enfermo presenta invariablemente angustia y desesperación por la presencia de taponamiento nasal, propio de la técnica quirúrgica lo que impide al paciente respirar por la nariz de forma adecuada. ⁽¹⁾ De la misma forma, se debe de egresar al paciente a su domicilio tranquilo y con efectos analgésicos, ya que en la mayoría de los casos esta cirugía es ambulatoria. ⁽⁴⁾

La anestesia general balanceada es una de las técnicas más empleadas en la cirugía de nariz, e incluye el uso de varios fármacos desde ansiolíticos, narcóticos, relajantes musculares, inductores intravenosos y agentes anestésicos inhalados, así como el uso complementario de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor postoperatorio. ⁽⁵⁾

El midazolam, benzodiazepina de acción corta, se usa como premedicación para atenuar la ansiedad y lograr cierto efecto amnésico pre y postoperatorio en el paciente operado de la nariz. ⁽⁶⁾

La dexmedetomidina es un agonista alfa₂ adrenérgico altamente selectivo, con efectos hipnóticos y sedantes, además de ser un potente antisialogogo. ⁽⁷⁾ En la actualidad tiene usos como sedante, brinda analgesia y como coadyuvante en la anestesia general. ⁽⁸⁾ También proporciona protección neurovegetativa, ansiólisis y posee efectos cardiovasculares y respiratorios predecibles. Así mismo, permite disminuir el uso de analgésicos en dolor quirúrgico postoperatorio, provee sedación con preservación de la memoria ⁽⁹⁾, supresión de movimientos anormales y mejoría de la recuperación postoperatoria. ⁽¹⁰⁾

En la actualidad el uso de dexmedetomidina ha tenido gran aceptación en el paciente sometido a cirugía de otorrinolaringología, debido a que brinda propiedades ansiolíticas, amnésicas, simpaticolíticas y analgésicas, proporcionando según su dosificación, sedación leve, requerida en el postquirúrgico de estos pacientes con la finalidad de que estén tranquilos tolerando el taponamiento nasal y los efectos residuales de los anestésicos generales. ⁽¹¹⁾

La seguridad y eficacia de la dexmedetomidina se ha evaluado en tres ensayos clínicos multicéntricos; en los que se estimaron las propiedades sedantes de dexmedetomidina comparando la cantidad de la medicación del rescate de midazolam o propofol requerida para alcanzar un nivel adecuado de sedación, de acuerdo a la escala de Ramsay. En los tres estudios el grupo placebo recibió más midazolam y propofol que los pacientes manejados con dexmedetomidina. ⁽¹²⁾ Varios estudios muestran que la asociación de dexmedetomidina durante anestesia general, además de promover una excelente estabilidad hemodinámica con ausencia de depresión respiratoria, esto permite la reducción de otros agentes anestésicos, independientemente de que el inicio de infusión ocurra antes de la inducción, durante la inducción de anestesia, o durante el mantenimiento. ^(13, 14, 15)

Las reacciones adversas que se han observado en ensayos controlados en pacientes sedados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mediante infusión continua de dexmedetomidina, incluyen hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia y anemia. ⁽¹⁶⁾

Otros estudios concluyen que cuando la dexmedetomidina es usada sola, los efectos analgésicos y sedantes ocurren a partir de concentraciones plasmáticas de 0.2 ng/ml^{-1} , y que las concentraciones crecientes resultan en una intensificación de esos efectos. Se ha observado al compararla con sufentanil que presenta mejores resultados en relación a la estabilidad hemodinámica y a las condiciones del despertar y recuperación de la anestesia. ⁽¹⁷⁾ Un análisis de los datos referentes a los efectos sedantes y cardiovasculares llevó a considerar que la ventana terapéutica de la dexmedetomidina está situada en una concentración plasmática de $0.2 - 1.9 \text{ ng/ml}^{-1}$ cuando se usa sola. ⁽¹⁸⁾

Es relevante mencionar que una de las escalas más usadas para la valoración de sedación postoperatoria en el ámbito anestésico es la escala de Ramsay que mediante números del 1 al 6 nos brinda un estado de sedación del paciente, siendo estos: 1 despierto ansioso, 2 despierto no ansioso, 3 responde a órdenes verbales, 4 dormido responde al estímulo auditivo leve, 5 dormido, responde al estímulo táctil intenso, 6 no responde.

DEXMEDETOMIDINA

HISTORIA

El primer α -2 adrenoceptor agonista fue sintetizado al comienzo de la década de 1960 para ser usado como descongestionante nasal. La antigua aplicación de la nueva sustancia, actualmente conocida como clonidina, tuvo sus efectos colaterales inesperados, con la sedación por 24 horas y los síntomas de depresión cardiovascular graves. Posteriormente la clonidina se introdujo como un fármaco antihipertensivo en 1966. A lo largo de los años, la clonidina obtuvo la aceptación como terapia eficiente, no solamente para la presión alta, sino también para el tratamiento de la abstinencia al alcohol y a las drogas, medicación secundaria en la isquemia miocárdica y en el dolor y la anestesia intratecal. ⁽¹⁹⁾

El uso del α -2 adrenoceptor agonista como anestésico no es algo nuevo. Los veterinarios usaron la xilazina y la detomidina durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales, y gran parte del conocimiento que se tiene hoy por hoy, se obtuvo a partir de esa aplicación. Recientemente, fue notorio que la anestesia completa es posible usando α -2 agonistas nuevos y más potentes como la medetomidina y su estereoisómero, la dexmedetomidina. ⁽²⁰⁾

La dexmedetomidina (Precedex; Abbott Labs, Abbott Park IL), fue aprobada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA), en los finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (< 24 horas) para sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y posteriormente en algunos otros países (República Checa, por ejemplo). Sus propiedades únicas la convierten en un modelo adecuado para la sedación y la analgesia durante todo el período perioperatorio. Sus aplicaciones como premedicación, anestésico auxiliar para la anestesia general y regional y sedativa postoperatoria y analgésico, son parecidas a las benzodiazepinas, pero si observamos con atención, vemos que el α -2 adrenoceptor agonista posee efectos colaterales más beneficiosos. ⁽¹⁶⁾

AGONISTAS DE LOS ADRENORECEPTORES α -2

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

Los adrenoceptores α -2 estuvieron involucrados en varias funciones fisiológicas. La farmacología de los adrenoceptores α -2 es compleja, pero estudios

farmacológicos, con la ayuda de los modelos genéticos del ratón, clarificaron los efectos fisiológicos mediados por diferentes subtipos de adrenoceptor α -2.

Los subtipos de receptor α -2 específicos median los diversos efectos farmacodinámicos de la dexmedetomidina. Por ejemplo, el agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpatólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal. La inhibición de la liberación de norepinefrina parece estar también afectada por los tres subtipos de receptor α -2 y 3.

Esos receptores parecen tener sitios de acción presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. De hecho, los receptores adrenérgicos α -2 se encontraron en las plaquetas y en varios órganos, como el hígado, el páncreas, el riñón y el ojo, y en el sistema nervioso central y periférico, en ganglios autónomos y locales presinápticos y postsinápticos. Los locales presinápticos de acción son clínicamente significativos porque modulan la liberación de norepinefrina y adenosina trifosfato por medio de un mecanismo de feedback negativo.

Las respuestas fisiológicas reguladas por receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos con los receptores α -2 incluyen menos salivación, secreción y motilidad gástrica; liberación inhibida de renina; un mayor índice de filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua en los riñones, presión intraocular menor; y una menor secreción de insulina del páncreas. La estimulación de los receptores α -2 reduce la entrada de calcio en los terminales del nervio, que puede contribuir para su efecto inhibitor en la liberación del neurotransmisor. ⁽²¹⁾

MECANISMO DE ACCIÓN

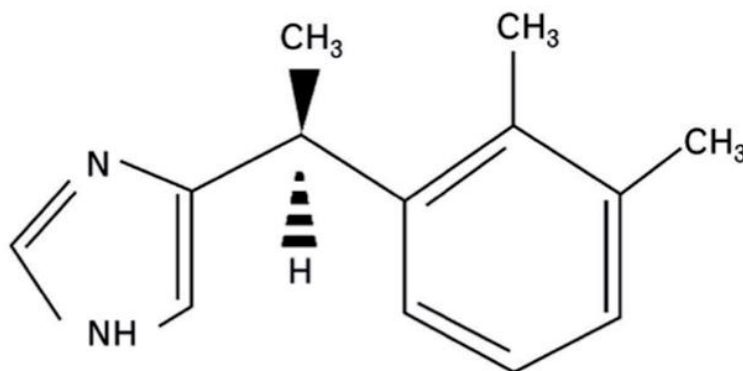
El efecto hipnótico de la dexmedetomidina es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el loco cerúleo del tronco cerebral (un pequeño núcleo bilateral que contiene muchos receptores adrenérgicos), que es la región principal de modulación de la vigilia. Cuando el receptor α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

noradrenérgica ascendente. El loco cerúleo también es el punto de origen de la estructura adrenérgica meduloespinal descendente, que se conoce como el mecanismo clave en la regulación de la neurotransmisión nociceptiva. Los mecanismos similares de los receptores α -2 y receptores opioides en esta área del cerebro, contribuyeron para la idea de que también deben existir sitios extra espinales de acción. Cuando esos sitios son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas nociceptivas estimuladas por las fibras periféricas A y C, y también inhiben la liberación de sus neurotransmisores. Se cree que los efectos analgésicos estén en el cuerno dorsal del cordón espinal. ⁽²²⁾

Cuando una dosis hipnótica de dexmedetomidina fue administrada a animales de laboratorio, la liberación de norepinefrina del loco cerúleo quedó inhibida. La ausencia de control de inhibición sobre el núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO), trajo como resultado la liberación de ácido gammaaminobutírico (GABA), y galanina, que inhibió más todavía el loco cerúleo y el núcleo tuberomamilar (NTM). Esa respuesta inhibitoria también causa una disminución en la liberación de histamina, que conlleva a una respuesta hipnótica. Esa respuesta es similar a la encontrada en el sueño normal, ya que la reducción de la liberación de norepinefrina por el loco cerúleo activa la liberación de GABA y galanina por el VLPO. Esos neurotransmisores inhiben todavía más la liberación de la norepinefrina por el loco cerúleo y anulan la secreción de histamina por el NTM. La ocupación reducida de los receptores de histamina en las células de las áreas subcorticales induce a un estado hipnótico. ⁽²³⁾

FARMACOLOGÍA

La dexmedetomidina es químicamente descrita como un monoclóridrato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1H-imidazol. Posee un peso molecular de 236,7. pH en el rango de 4,5 - 7. Es soluble en el agua, posee pKa de 7,1. Su coeficiente de partición en octanol: agua en el pH 7,4 es de 2,89 (Figura). ⁽²⁴⁾



La dexmedetomidina es farmacológicamente activa como enantiómero dextro de medetomidina, el derivado metilado de detomidina. Es considerado principalmente

un agonista del imidazolina, y tiene un efecto agonista en los receptores de imidazolina.

La dexmedetomidina está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α -2: α -1 de 1620:1, comparado con 200:1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2a, que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia. Sus efectos son revertidos en dependencia de la dosis por la administración de antagonista α -2 selectivo, como atipamezole. ⁽²⁴⁾

FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina secunda la cinética lineal o de orden cero, lo que significa que una cantidad constante del fármaco es eliminada a cada hora en vez de una fracción constante, lo que es característico de la cinética de primer orden. Después de la administración intravenosa en voluntarios adultos sanos, la dexmedetomidina tiene un inicio de acción posterior de aproximadamente 15 minutos. Los picos de concentración se obtienen generalmente dentro de 1 hora después de la perfusión intravenosa continua. La dexmedetomidina también es sistémicamente absorbida a través de las vías transdérmica, oral o intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de las últimas dos vías de 82% y 104% respectivamente. El vínculo de la proteína a la albúmina y glicoproteína α -1 es relatado como de aproximadamente un 94% y permanece constante a pesar de las diversas concentraciones del fármaco. La fracción de vínculo se reduce significativamente en los pacientes con disfunción hepática, comparada con pacientes sanos; entonces, puede ser exigida una reducción de la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

La dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida. Su fase estable de volumen de distribución es 118 L y su vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de seis minutos en los adultos en los límites de dosis sugeridos por el fabricante de 0.2-0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) entre dos y dos horas y media y liberación de 39 L.h-1. ⁽²⁵⁾

La liberación total de plasma de la dexmedetomidina no depende de la edad; por tanto, índices similares de infusión pueden ser usados en los niños y en los adultos para provocar una fase estable de concentración de plasma. Sin embargo, en pacientes con edad ≥ 65 años, se ha relatado una incidencia mayor de hipotensión y bradicardia; por eso, una reducción de la dosis en esa población puede estar justificada. En niños menores de 2 años, el volumen de distribución en la fase estable es elevado, indicando que se exigen dosis más altas para obtener la fase estable; pero $t_{1/2\beta}$ se prolonga, lo que puede ocasionar la acumulación elevada del fármaco con el tiempo. ⁽²⁶⁾

La dexmedetomidina es ampliamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación de glicuronico y la biotransformación por el sistema de enzimas citocromo P450. No existen metabolitos activos o tóxicos conocidos. Sin embargo,

la liberación hepática puede ser disminuida en un 50% de lo normal con la enfermedad grave del hígado. No se han comprobado diferencias entre pacientes sanos y los que tienen discapacidad renal. Los metabolitos son eliminados en un 95% por la orina y en un 4% por la heces. Considerando que la mayoría de los metabolitos es excretada en la orina, existe un riesgo teórico de que la acumulación pueda conllevar a una administración prolongada. ⁽²⁷⁾

FARMACODINAMIA

Efectos hemodinámicos

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

Esa respuesta inicial dura entre cinco y diez minutos, y viene acompañada de una ligera disminución de la presión sanguínea debido a la inhibición del flujo simpático central. Los receptores α -2 presinápticos también son estimulados, así se reduce la liberación de norepinefrina, causando una caída en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca. El efecto bradicárdico de la dexmedetomidina dependiente de la dosis es principalmente mediado por la disminución en la señal simpática y en parte, por el reflejo barorreceptor y la actividad vagal elevada. ^(22, 28)

Por tanto, los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son previsibles y pueden ser derivados de los efectos farmacológicos del adrenoceptor α -2. La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo para impedir la hipertensión inicial y la bradicardia de reflejo, como también la dosificación del fármaco, tasa de infusión de fármaco, repleción de volumen adecuado y elección cuidadosa del paciente monitorizado, convierten a la dexmedetomidina en una sustancia con efectos colaterales previsibles, perteneciendo a una clase farmacológica con un gran margen de seguridad. ⁽²²⁾

Efectos en el sistema nervioso central

Como otros α -2 adrenoceptores agonistas, la dexmedetomidina proporciona sedación, hipnosis, ansiólisis, amnesia y analgesia. Los efectos sedativos/hipnóticos dependientes de la dosis de la dexmedetomidina, han sido bien documentados en varios ensayos experimentales y clínicos. Con dosis crecientes de dexmedetomidina, se han descrito profundas acciones anestésicas, lo que nos sugiere que la dexmedetomidina podría ser usada como anestésico total intravenoso. ⁽²²⁾

Curiosamente, se ha observado alguna similitud con el sueño natural en la sedación inducida por la dexmedetomidina. Eso está de acuerdo con otros hallazgos hechos en ratones, que sugieren que la dexmedetomidina converge en una estructura de sueño natural activando las estructuras que generan el sueño por movimientos no rápidos de los ojos endógenos para ejercer su efecto sedativo. También preserva el estándar del flujo de sangre cerebral relacionado con el sueño natural.

Los efectos amnésicos de la dexmedetomidina son bastante menores que los de las benzodiazepinas, lo que suministra una amnesia anterógrada profunda que puede contribuir para estados confusos en emergencia. En contraposición, la amnesia se obtiene con la dexmedetomidina solo en niveles altos de plasma (≥ 1.9 ng/mL⁻¹), sin amnesia retrógrada. ⁽²⁹⁾

Las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina en seres humanos son más controvertidas. Se sugiere que el cordón espinal sea, tal vez, el mayor local de acción analgésica de los α -2 adrenoceptores agonistas. Ellos parecen ejercer efectos analgésicos al nivel del cordón espinal y en regiones supraespinales. La dexmedetomidina también puede proporcionar antinocicepción por medio de mecanismos no espinales (la administración intra-articular durante la cirugía de rodilla mejora la analgesia postoperatoria, con menos sedación que la vía intravenosa). Los mecanismos sugeridos son la activación de los receptores α -2a, inhibición de la conducción de las señales nerviosas por las fibras C y A δ y la liberación local de encefalina. ⁽³⁰⁾

Efectos respiratorios

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

En comparación con las infusiones de opioides, las benzodiazepinas o el propofol, la dexmedetomidina puede ser infundida con seguridad en la extubación traqueal. A pesar de la falta de depresión respiratoria, solo algún tiempo después la dexmedetomidina fue originalmente aprobada por el FDA para uso en “pacientes inicialmente intubados, ventilados mecánicamente”, o sea, que tuvo que ser iniciada en pacientes ventilados mecánicamente, pero podía continuar después de la extubación traqueal. En octubre de 2008, la dexmedetomidina fue aprobada por la FDA para la sedación de procedimiento en los pacientes no intubados. ⁽³¹⁾

Efectos metabólicos

La dexmedetomidina y otros agonistas α -2 anulan los temblores, posiblemente por su actividad en los receptores α -2b en el centro termorregulador hipotalámico del cerebro. Una baja dosis de dexmedetomidina posee un efecto acumulativo con

meperidina para bajar el límite de los temblores, cuando eran usados juntos. Ella también puede ser beneficiosa para reducir la incomodidad del paciente en los temblores postoperatorios y controlar los temblores que pueden retrasar la hipotermia terapéutica para ACV agudo o daño del SNC. Easley y col., en un estudio prospectivo pediátrico abierto, descubrieron que un único bolo intravenoso de dexmedetomidina, 0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ en 3-5 min, era eficaz en el tratamiento de los temblores postanestésicos.⁽³²⁾

Efectos protectores de órganos

Isquemia miocárdica y cardioprotección

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

Sin embargo, consideraciones teóricas contrarias al uso de los agonistas adrenoceptores α -2, fueron las propiedades vasoconstrictoras e hipotensoras que son, posiblemente, pro-isquémicas. Las investigaciones en laboratorio indicaron que grandes dosis intravenosas de dexmedetomidina causaron la vasoconstricción coronaria regional moderada sin señales metabólicas de isquemia miocárdica en cerdos domésticos jóvenes, al mismo tiempo en que la respuesta vasoconstrictora quedaba asociada con la circulación sistémica. Actualmente, la reducción en la isquemia miocárdica y los mejores resultados para pacientes bajo riesgo de eventos cardíacos, ha sido muy poco documentado para la clonidina como agonista adrenoceptor α -2 disponible clínicamente. Los únicos datos de que disponemos para la dexmedetomidina han mostrado que la infusión perioperatoria parece beneficiar el tratamiento hemodinámico de pacientes quirúrgicos sometidos a la cirugía vascular. Los estudios futuros tendrán que concentrarse en descubrir si la dexmedetomidina ofrece propiedades similares para reducir la incidencia de la isquemia miocárdica y la mortalidad postoperatoria comparada con clonidina.⁽³³⁾

Neuroprotección

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

una posible explicación para las propiedades neuroprotectoras de la dexmedetomidina.⁽³⁴⁾

Protección renal

Los efectos de la dexmedetomidina sobre la función renal son complejos. Los agonistas α -2 ejercen un efecto diurético que inhibe la acción antidiurética de la vasopresina (HAD) en el ducto colector, tal vez por medio de los receptores α -2a, lo que conlleva a la expresión reducida de los receptores aquaporina-2 y a la reabsorción disminuida de sal y agua. Ellos también mejoran la depuración osmolar, a través de estructuras independientes de HAD, posiblemente mediadas por el receptor α -2b. Existen evidencias experimentales que demuestran que la dexmedetomidina atenúa la nefropatía por radiocontraste en ratones en función de la preservación del flujo sanguíneo cortical. Ese mecanismo se sustenta por la observación de que la dexmedetomidina reduce la liberación cortical renal de norepinefrina. También existen evidencias de que ella atenúa el daño isquemia-reperfusión en ratones. Sin embargo, todavía no están a disposición estudios prospectivos en seres humanos que puedan establecer el beneficio en sí.⁽³⁵⁾

TOXICOLOGÍA Y EFECTOS COLATERALES

Los efectos teratogénicos de la dexmedetomidina no fueron estudiados de la forma adecuada esta vez, pero de hecho, el fármaco cruza la placenta y debe ser usado durante el embarazo solamente si los beneficios justifican el riesgo para el feto. No se ha hecho ningún estudio en niños. De acuerdo con lo esperado, a partir del perfil farmacológico, la bradicardia y la hipotensión, son los efectos colaterales más comunes de la dexmedetomidina. Pero con el uso de altas concentraciones, también existe la posibilidad de hipertensión pulmonar y sistémica, y de bradicardia directa o refleja. La incidencia de bradicardia postoperatoria fue relatada en un 40% en pacientes sanos. Esos efectos temporales fueron controlados con atropina, efedrina e infusión de volumen. Se debe tener cuidado con las situaciones clínicas en que las acciones simpatomílicas de los agonistas receptores α -2 son perjudiciales, como en los pacientes con disfunción ventricular izquierda, y cuando se administran a pacientes que están con volumen agotado, vasoconstricción o poseen bloqueo cardiaco grave. Recientemente, fue relatada la bradicardia grave conllevando a una parada cardiaca con el uso de la dexmedetomidina. Una observación cuidadosa de esos relatos, revela varios factores que pueden haber contribuido para ese resultado, y conllevado, finalmente, a la asistolia. Sin embargo, aunque la dexmedetomidina sea posiblemente la culpable del único mecanismo causante de esas paradas cardiacas, esos relatos de caso son importantes, pues destacan los efectos potencialmente perjudiciales que tienen complicaciones significativas para el uso seguro de esos fármacos en los enfermos críticos, cuando varios factores con influencias cronotrópicas negativas convergen en un escenario clínico y reafianzan la importancia de la adecuada selección de pacientes para el uso seguro de la dexmedetomidina. Resumiendo, los efectos adversos de la dexmedetomidina son la hipertensión inicial, hipotensión, náuseas, bradicardia, fibrilación atrial e hipoxia.

La sobredosis puede causar bloqueo atrioventricular de primero o segundo grado. La mayor parte de los efectos adversos asociados al uso de la dexmedetomidina, ocurre durante o inmediatamente después de la dosis de inicial. ⁽¹⁸⁾

APLICACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

La dexmedetomidina ha venido siendo usada como auxiliar de la anestesia general. Cuando se administra como premedicación en una dosis de 0.33-0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$, 15 minutos antes de la cirugía, parece ser eficaz porque minimiza los efectos colaterales cardiovasculares de la hipotensión y la bradicardia. Dentro de esa dosificación, se reducen los requerimientos de opioides en un 30%, para procedimientos cortos y también disminuyen los requisitos de anestésicos volátiles en un 25%. Varios estudios prospectivos pediátricos randomizados documentaron de forma exitosa, el uso de la dexmedetomidina para impedir la agitación postoperatoria después de la anestesia general, y dos estudios adultos demostraron su eficacia en controlar la agitación en la unidad de cuidados intensivos. ⁽¹⁶⁾

MIDAZOLAM

HISTORIA

Las benzodiazepinas fueron descubiertas accidentalmente como fármacos con propiedades sedativas e hipnóticas. Sternbach sintetizó el clordiazepóxido en 1955, pero se desechó sin ser probado, pues se creía que no producía ningún efecto. Sin embargo, en 1957 se descubrió que los fármacos tenían un inesperado efecto hipnótico y sedante. Esta benzodiazepina estuvo disponible para su uso por vía oral en 1960, año en el que se descubrió que a dosis suficientemente elevadas, el clordiazepóxido posee propiedades hipnóticas y amnésicas, aunque no estaba disponible para su uso parenteral. Sternbach sintetizó el diazepam en 1959, cuando se buscaba un nuevo compuesto mejorado. En principio se describió como un fármaco intravenoso para la inducción de la anestesia en 1965. El oxazepam, un metabolito del diazepam, fue sintetizado en 1961 por Bell. El lorazepam fue sintetizado en 1971, en un intento de obtener una benzodiazepina más potente. El siguiente gran avance lo consiguieron Walser y cols. en 1976, al sintetizar el midazolam, la primera benzodiazepina soluble en agua para uso clínico. No es cierto que las benzodiazepinas se usaron inicialmente para inducir la anestesia, pero en 1966 varios grupos describieron el uso de diazepam en anestesia. El midazolam fue la primera benzodiazepina que se produjo para ser usada sobre todo en anestesia.

Las benzodiazepinas poseen numerosas propiedades que buscan los anestesiólogos. Producen su efecto al unirse a los receptores de benzodiazepinas. El descubrimiento y el entendimiento del mecanismo de acción de estos receptores han permitido el desarrollo de múltiples compuesto agonistas y antagonistas.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

En la práctica de la anestesia a nivel mundial se suelen usar tres agonistas de los receptores de las benzodiazepinas: el midazolam, el diazepam y el lorazepam. Todas estas moléculas son relativamente pequeñas y solubles en agua a pH fisiológico. La solución de midazolam contiene 1-5 mg/ml de midazolam mas cloruro sódico al 0,8% y edetatodisódico al 0,01%, con alcohol bencílico al 1% como conservante. El pH se ajusta a 3 con ácido clorhídrico e hidróxido sódico. De los tres fármacos el midazolam es el más liposoluble in vivo, pero como su pH depende de la solubilidad, es soluble en agua cuando se formula en un medio ácido tamponado (pH 3.5). El anillo imidazólico del midazolam es responsable de su estabilidad en solución y de su metabolismo rápido. Estos tres compuestos son muy lipofílicos, lo que hace que tengan un efecto rápido en el SNC, y un volumen de distribución relativamente grande.

METABOLISMO

La biotransformación de las benzodiazepinas se produce en el hígado. Hay dos vías fundamentales implicadas en su metabolismo: la oxidación microsomal hepática y la conjugación con glucorónido. Existe una diferencia fundamental entre estas dos vías, ya que la oxidación es sensible a las influencias externas y puede estar alterada por determinadas características de la población, las enfermedades, o la administración simultánea de otros fármacos que puedan alterar la capacidad de oxidación. La conjugación es menos sensible a dichos factores. El midazolam sufre de oxidación-reducción o reacciones de fase I en el hígado. El anillo imidazol, fusionado del midazolam, se oxida con rapidez en el hígado, mucho antes que el grupo metileno del anillo diazepina de las otras benzodiazepinas. Esta oxidación tan rápida es responsable del mayor aclaramiento hepático del midazolam que del diazepam. El aclaramiento del diazepam aumenta con la edad y disminuye con el tabaco, sin embargo, ninguno de estos factores ejerce efectos en la biotransformación del midazolam. El consumo habitual de alcohol incrementa el aclaramiento del midazolam.

Los metabolitos de las benzodiazepinas también son relevantes. El midazolam se biotransforma a hidroximidazolanes, que tienen actividad, y cuando se dan durante un periodo de tiempo prolongado, pueden acumularse. Sin embargo, estos metabolitos se conjugan rápidamente y se excretan en la orina. El 1-hidroximidazolam posee una potencia clínica estimada aproximadamente en el 20-30% de la que tiene el midazolam. Se excreta en gran medida por el riñón, y en pacientes con insuficiencia renal puede producir una sedación profunda. En los pacientes sanos el principal hidroximetabolito se aclara con más rapidez que el midazolam. Por tanto, los metabolitos son menos potentes, y normalmente se aclaran antes que el midazolam, por lo que tienen poca importancia en los pacientes con una función hepática y renal normales.

FARMACOCINÉTICA

Las tres benzodiazepinas que se usan en anestesia se clasifican como de duración corta (midazolam), intermedia (lorazepam) y larga (diazepam), según su metabolismo y su aclaramiento plasmático. Las curvas de desaparición plasmática de todas las benzodiazepinas se ajustan a un modelo de dos o tres compartimientos. La unión a proteínas y los volúmenes de distribución de estas tres benzodiazepinas no presentan grandes diferencias, pero su aclaramiento si es notablemente distinto. El aclaramiento del midazolam es de 6-11 mg/kg/min. Cuando se utiliza a diario o después de una infusión continua prolongada, el nivel sanguíneo de midazolam disminuirá antes que el de otros fármacos, debido a su mayor aclaramiento hepático. Por tanto, los pacientes a los que se les administra infusiones continuas de midazolam, o bolos repetidos a lo largo de días, se despertarán con más rapidez.

Entre los factores que influyen en la farmacocinética de las benzodiazepinas se encuentra la edad, el sexo, la raza, la inducción enzimática, y las enfermedades hepáticas y renales. La farmacocinética de todas las benzodiazepinas está influida por la obesidad. El volumen de distribución aumenta cuando el fármaco va del plasma al tejido adiposo. Aunque el aclaramiento no se afecta, la semivida de eliminación esta prolongada porque el retorno del fármaco al plasma en las personas obesas de halla retrasado. En general, la sensibilidad a las benzodiazepinas en algunos grupos, como los ancianos, es significativa a pesar de que el efecto en la farmacocinética es muy pequeño.

FARMACOLOGÍA

Todas la benzodiazepinas tienen propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsionantes y relajantes musculares centrales. Los fármacos se diferencian en su potencia y en su eficacia. La estructura química de cada uno de ellos determina sus propiedades fisicoquímicas y su farmacocinética, así como las características de unión al receptor. La unión de las benzodiazepinas a sus receptores tiene una gran afinidad y es esteroespecífica y saturable; el orden de afinidad de unión al receptor (y por tanto potencia) de los tres agonistas es lorazepam > midazolam > diazepam. El midazolam es alrededor de 3-6 veces más potente que el diazepam, y el lorazepam 5-10 veces más potente que el diazepam.

Se conoce razonablemente bien el mecanismo de acción de las benzodiazepinas. La interacción del ligando con el receptor de estas representa uno de los pocos ejemplos en el que el complejo sistema de la bioquímica, la farmacología molecular, las mutaciones genéticas y el comportamiento clínico puede explicarse. Se sabe más del mecanismo de acción de las benzodiazepinas que sobre el de muchos otros anestésicos generales. Mediante estudios genéticos recientes de los subtipos del GABA_A, se ha encontrado explicación a los distintos efectos. La sedación, la amnesia anterógrada y las propiedades anticonvulsionantes se encuentran mediadas por receptores GABA_{α1}, mientras que las propiedades

ansiolíticas y de relajación muscular lo están por los receptores GABA_{Aα2}. El efecto del fármaco depende del nivel sanguíneo. Utilizando los datos de concentración plasmática y simulación farmacocinética, se ha estimado que el receptor de benzodiazepina ocupado menos del 20% puede bastar para producir el efecto ansiolítico. La sedación se observa con una ocupación del 30-50% y la pérdida de conciencia precisa una ocupación del 60% o más.

Se acepta que las benzodiazepinas ejercen un efecto ocupando el receptor de las benzodiazepinas que modula el GABA, el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro. La neurotransmisión GABA-adrenérgica compensa el efecto de los neurotransmisores excitadores. El receptor de las benzodiazepinas se encuentra más concentrado en el bulbo olfatorio, la corteza cerebral, el cerebelo, el hipocampo, la sustancia negra y el colículo inferior, pero, a menor densidad, también se encuentra en el núcleo estriado, la zona inferior del tronco del encéfalo y la médula espinal. Aunque hay dos receptores de GABA, el receptor de las benzodiazepinas es parte del complejo del receptor GABA_A en la membrana postsináptica de la neurona efectora. Este complejo receptor está formado por tres subunidades proteicas α , β y γ dispuestas como un complejo pentamérico de glicoproteínas. Estas proteínas contienen los diferentes sitios de unión del receptor GABA_A, como el sitio de unión de las benzodiazepinas, del GABA y de los barbitúricos. Las benzodiazepinas se unen en un lugar localizado en la subunidad γ_2 . Se piensa que la subunidad β contiene los sitios de unión del GABA. Cuando se activa receptor GABA_A también lo hacen los canales de entrada de cloro. La célula se hiperpolariza y por lo tanto se hace más resistente a la excitación neuronal. Se ha postulado que el efecto hipnótico de las benzodiazepinas esta mediado por las alteraciones en el flujo del ion calcio dependiente de potencial. El grado de modulación de la función del receptor GABA tiene una limitación intrínseca, que explica el grado relativamente alto de seguridad de la utilización de las benzodiazepinas.

Un descubrimiento sorprendente del receptor de las benzodiazepinas, con la importancia terapéutica, es que el espectro farmacológico de los ligando permite diferenciar tres tipos o clases diferentes denominadas agonistas, antagonistas y agonistas inversos, según el efecto que ejercen.

USOS COMO SEDANTES

Las benzodiazepinas se utilizan para sedación, como premedicación preoperatoria, durante la intervención con anestesia regional o local, y también en el postoperatorio. El inicio del efecto es más rápido con el midazolam, con el que suele alcanzarse el efecto máximo 2-3 minutos después de la administración. ⁽⁴⁾

USO ANESTÉSICO

El midazolam se caracteriza por tener rápidos efectos ansiolíticos e hipnóticos y mínimos efectos depresores cardiovasculares y respiratorios a dosis terapéuticas que han llevado a su utilización a nivel de la población adulta e infantil por su

efecto sedante y preanestésico. Así pues, su uso está indicado para la sedación previa, para la inducción y mantenimiento de la anestesia y a menudo como un suplemento durante la anestesia local o regional para conseguir una sedación consciente. A causa de su corta duración de acción, es también con frecuencia utilizada en perfusión intravenosa continua para proveer un largo período de sedación en las unidades de cuidados intensivos. ⁽³⁶⁾

La sedación como premedicación para cirugía de nariz bajo anestesia general es una técnica frecuentemente utilizada, para tal fin, se emplea midazolam en bolos para reducir el estrés preoperatorio.

El midazolam es un derivado del núcleo 1-4 benzodiazepínico (figura) ⁽³⁷⁾, tiene una estructura química que se modifica con el pH; así a un pH < 4 es hidrosoluble y al pH fisiológico se convierte en altamente liposoluble. ⁽³⁶⁾



Se presenta en una solución tamponada, acuosa, a un pH ácido de 3.5 a diferencia de otras benzodiazepinas que precisan un pH de 6-7.

Tiene un peso molecular de 362, un pKa de 6.2, es hidrosoluble y tiene una fijación a proteínas del 96%, es metabolizado en el hígado a 4-hidroximidazolam poco activo y a alfa hidroximidazolam.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa potenciando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA en el sentido de deprimir la actividad del sistema nervioso central (SNC).

Causa ansiólisis y amnesia no así analgesia ni simpaticólisis. Sin embargo, ésta clase de compuestos también puede tener efecto paradójico aumentando la agitación de los pacientes, particularmente en los ancianos.

Tiene una latencia y duración corta y su eliminación del organismo depende mínimamente de la función renal, tiene una vida media de menos de 5 h y alcanza una concentración plasmática máxima en 30 minutos. Cuando se suministra rápidamente y a concentraciones altas (dosis de 0.15 mg/kg) el midazolam provoca depresión respiratoria y en caso de insuficiencia respiratoria crónica la depresión respiratoria es más importante y prolongada.

Los efectos cardiovasculares en el hombre sano son mínimos, pero puede provocar disminución de las resistencias vasculares periféricas por descenso moderado de la tensión arterial (a dosis de 0.2-0.3 mg/kg), manteniéndose la frecuencia cardíaca, la presión de llenado y el débito cardíaco. Estos efectos son potenciados por la coadministración de opioides.

Los efectos hemodinámicos del midazolam son dosis dependientes hasta alcanzar un valor meseta a partir del cual no se incrementan, este valor corresponde a una concentración plasmática de 100 ng/ml. No atenúa la respuesta hemodinámica (hipertensión arterial y taquicardia) inducida por la intubación traqueal.

A nivel del sistema nervioso central (SNC), produce en un intervalo de 2-3 minutos sedación y disminución del conocimiento y posteriormente sueño en relación con la dosis. Puede provocar verborrea y desinhibición psicomotriz, otra acción interesante a destacar es la importante amnesia que produce, además, disminuye el consumo de oxígeno cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, manteniéndose su relación constante; este efecto parecer tener techo a partir del cual un incremento de dosis no tiene más repercusión. ⁽³⁷⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Concentración Satélite la rinoseptoplastia es un procedimiento quirúrgico, que presentó una incidencia de 167 procedimientos realizados en el 2011. En este hospital se realizaba esta cirugía en mujeres y hombres de edades entre 15-65 años. La morbilidad anual reportada en nuestro medio hospitalario en el 2011 fue del 12%; siendo la mayoría de estos pacientes egresados a su domicilio, ya que este tipo de cirugía se considera ambulatoria y solo el 10% de los pacientes operados fueron hospitalizados para vigilancia de sangrado o por situaciones ajenas al procedimiento.

La cirugía de nariz puede efectuarse de manera satisfactoria bajo anestesia general o con sedación conciente, sin embargo en rinoseptoplastia se inclina por la anestesia general balanceada, y cualquiera que sea el método elegido, no debe olvidarse que se requiere de vasoconstricción intensa para una mejor evolución del procedimiento quirúrgico.

En la mayoría de las ocasiones se utilizan anestésicos locales con adrenalina para infiltración; la adrenalina puede producir grados variables de hipertensión y su uso puede causar efectos secundarios acumulativos y con frecuencia peligrosos al combinarse con anestésicos inhalatorios como el halotano y en menor grado sevoflurano y desflorano, con el riesgo de arritmias cardíacas, debiendo entonces emplearse con cautela cuando existen alteraciones del ritmo cardíaco. La hipotensión moderada y controlada en combinación con la elevación de la cabeza, reduce la hemorragia en el sitio quirúrgico con lo que se puede mejorar el campo quirúrgico del cirujano. ⁽¹⁾

La sedación como premedicación para cirugía de nariz bajo anestesia general es una técnica frecuentemente utilizada, para tal fin, se emplean medicamentos como el midazolam para reducir el estrés preoperatorio y recientemente se agrega a la práctica anestésica el uso de dexmedetomidina.

Por lo que ante un panorama de esta clase tenemos la necesidad de utilizar un fármaco con propiedades simpaticolíticas como la dexmedetomidina, para lograr hipotensión controlada y una estabilidad hemodinámica transoperatoria, por ende una adecuada sedación postoperatoria según su dosificación (no mayor de 1 mcg / kg), para disminuir el riesgo de sangrado transoperatorio y agitación postoperatoria. ⁽⁶⁾

La dexmedetomidina frente al midazolam ofrece un tipo único de sedación, "sedación conciente", en la cual los pacientes parecen estar inertes pero realmente son fácilmente estimulados, y están listos para ayudar, siendo comunicativos cuando se les estimula. Posee un inicio rápido y una duración de acción relativamente corta, características que la convierten en un agente adecuado para procedimientos anestésicos ambulatorios. Además, la dexmedetomidina parece mostrar una depresión respiratoria mínima y así, puede

ser usada de forma segura en pacientes con ventilación espontánea en las salas de cuidados postanestésicos. Esas propiedades hacen de la dexmedetomidina un agente útil en la actualidad para manejos postoperatorios. En general, la dexmedetomidina tiene un conjunto único de propiedades que la convierten en un agente atractivo para los anesthesiólogos. Es un excelente agente sedante y analgésico con propiedades similares a los opioides y muestra depresión respiratoria mínima; no aumenta la motilidad del intestino; evita las náuseas, el vómito y los temblores postoperatorios y, al mismo tiempo, ofrece posibles beneficios con relación a la protección neurológica, cardíaca y renal. ⁽¹⁶⁾

Por todo lo anterior y en base a estudios realizados así como la bibliografía consultada consideramos la necesidad de usar la dexmedetomidina como premedicación anestésica, que además de la simpaticólisis, nos brinda analgesia, sedación y ansiólisis postoperatoria; y de manera secundaria disminuye los requerimientos de casi todos los medicamentos utilizados en la anestesia general, así como sus efectos secundarios, brindando una mayor estabilidad hemodinámica transoperatoria. De las características más importantes tenemos la sedación y analgesia posoperatorias, que son objeto de nuestro estudio, requeridas en los pacientes operados de nariz, especialmente rinoseptoplastia, cuya finalidad es disminuir la ansiedad debida a la obstrucción nasal.

¿La administración de dexmedetomidina como premedicación en anestesia general balanceada en pacientes sometidos a rinoseptoplastia proporciona una adecuada sedación postoperatoria al compararla con el midazolam?

JUSTIFICACIÓN

La dexmedetomidina como adyuvante de la anestesia general para cirugía otorrinolaringológica ha sido poco estudiada, los estudios publicados incluyen su uso en cirugía de oído medio bajo sedación consciente y nariz bajo anestesia general balanceada. ⁽⁶⁾

Alvarado y Lugo, han reportado que la premedicación con dexmedetomidina en colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en combinación con propofol durante el procedimiento, disminuye de manera significativa los requerimientos y efectos adversos del propofol. ⁽⁷⁾

Cattano y colaboradores reportan en su estudio comparativo de dexmedetomidina contra remifentanil en pacientes despiertos intubados por fibroscopio, una potencia analgésica similar usando los dos agentes en infusión, presentando menos efectos de depresión respiratoria en el grupo de dexmedetomidina y un mayor tiempo de sedación vigil con esta última. ⁽⁷⁾

Vázquez y colaboradores reportan comparaciones entre dexmedetomidina y midazolam en estudios de sedación consciente para procedimientos de tubo digestivo alto ambulatorios, demostrando diferencias en la depresión respiratoria y analgesia en la unidad de recuperación. ⁽⁷⁾

Con lo anterior mencionado nos dimos cuenta de las múltiples comparaciones hechas con algunos fármacos y dexmedetomidina, valorando estados vigiles durante varios tipos de procedimientos, así como mantenimientos de sedaciones y estabilidad hemodinámica, despertando un gran interés frente a fármacos aun poco comparados con esta.

Por lo tanto hasta donde sabemos se han realizado pocos estudios previos que hayan comparado la dexmedetomidina como premedicación preoperatoria para la valoración de sedación postoperatoria en cirugía de rinoseptoplastia y comparada con midazolam. De aquí surge la inquietud de estudiar la eficacia de la Dexmedetomidina en este tipo de cirugía comparada con midazolam y los beneficios que esta nos puede brindar en la población del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam en la realización de rinoseptoplastia.

HIPÓTESIS NULA

La dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada no proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam en la realización de rinoseptoplastia.

HIPOTESIS ALTERNA

La dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada proporciona la misma sedación postoperatoria que el midazolam en la realización de rinoseptoplastia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-Analizar la sedación postoperatoria con el uso de dexmedetomidina vs midazolam como premedicación de la anestesia general balanceada en la realización de rinoseptoplastia.

OBJETIVO ESPECIFICO

-Evaluar el grado de sedación postoperatoria mediante la escala de Ramsay en pacientes sometidos a rinoseptoplastia, con dexmedetomidina como premedicación anestésica durante los primeros 60 minutos de estancia en la unidad de cuidados postanestésicos.

-Evaluar el grado de sedación postoperatoria mediante la escala de Ramsay en pacientes sometidos a rinoseptoplastia, con midazolam como premedicación anestésica durante los primeros 60 minutos de estancia en la unidad de cuidados postanestésicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado

DISEÑO DEL ESTUDIO

Aleatorio, longitudinal, comparativo, prospectivo, ciego simple.

MUESTRA

Pacientes en estadio I-II de la clasificación de ASA sometidos a rinoseptoplastia.

LIMITE DE ESPACIO

Áreas del servicio de anestesiología en el Hospital Regional Tlalnepantla que incluyen: consultorio de valoración preanestésica, área de recuperación y quirófanos.

LIMITE DE TIEMPO

El estudio se realizó del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes de edades entre 15-60 años
- Pacientes con ASA I-II
- Pacientes programados electivamente para rinoseptoplastia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes ASA III-V
- Pacientes con padecimientos cardiacos
- Pacientes hemodinámicamente inestables
- Pacientes con toxicomanías

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas y/o anestésicas durante el procedimiento.
- Pacientes con alergias conocidas a alguno de los fármacos utilizados en el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó el tamaño de muestra para comparar promedios. (Formula) ⁽³⁸⁾

$$n = \frac{N \cdot Zx^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Zx^2 \cdot p \cdot q}$$

En total se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos, 20 pacientes por grupo (el tamaño de muestra se calculó en base al total de procedimientos quirúrgico de rinoseptoplastia durante el año 2011 en el Hospital de Concentración Satélite).

Donde n = número de la muestra,
 N = es igual al número total de pacientes (83),
 Z= constante en base al nivel de confiabilidad, que es al 95%, equivalente a 1.96,
 p = es el error estándar y equivale a 0.05, que es el 5%,
 q = constante obtenida mediante 1 – p,
 d = error estadístico al cuadrado.

OPERARACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente:	Método anestésico, administración de premedicación anestésica con dexmedetomidina o midazolam en pacientes sometidos a rinoseptoplastia.
Variable dependiente:	Grado de sedación postoperatoria en unidad de cuidados postanestésicos anestésicos.

Definición conceptual: administración de anestesia general balanceada con premedicación de dexmedetomidina o midazolam para pacientes sometidos a rinoseptoplastia.

Definición operativa: premedicación con dexmedetomidina Si o No
 premedicación con midazolam Si o No.

VARIABLES DEPENDIENTES

Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Nivel de medición
Grado de sedación postquirúrgica inmediata	Escala de sedación de Ramsay (1-6)	Cualitativa	Ordinal de puntaje

IMPLICACIONES ÉTICAS

Previo consentimiento del Comité de Ética e Investigación del ISSEMYM, Hospital de Concentración Satélite, con consentimiento informado por escrito, se les informo a cada paciente sobre el objetivo del estudio, así también se les explico la posibilidad de presentar efectos adversos por la administración del medicamento mismos que fueron evaluados y se les dio solución para minimizarlos al máximo, riesgos y beneficios en caso de que se presentaran al aceptar la participación en el estudio. Se les solicito a los pacientes que participaron en el estudio, firma de la hoja de consentimiento informado (ANEXO 2).

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, de edades comprendidas entre 15 y 60 años, seleccionados al azar, programados electivamente para rinoseptoplastia con clasificación ASA I-II. (Anexo 1)

Se solicitó consentimiento informado (Anexo 2), se realizó la recolección de datos (Anexo 3), se seleccionaron por medio de una tabla de números aleatorios y fueron asignados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: Grupo 1 premedicación con dexmedetomidina (D) y Grupo 2 premedicación con midazolam (M).

Al paciente no se le menciona el grupo al que fue asignado.

A su ingreso a recuperación a los pacientes se les coloco monitoreo tipo II no invasivo con PANI, ECG, SpO2 y temperatura mediante monitor GE Dash 2500.

El grupo D recibió dexmedetomidina a dosis de 0.4 mcgs/kg en 100 ml de solución fisiológica en infusión durante 10 minutos antes de iniciar el procedimiento.

El grupo M recibió midazolam a dosis de 50 mcgs/kg en 100 ml de solución fisiológica en infusión durante 10 min antes de iniciar el procedimiento.

A todos los pacientes se les premedicó con omeprazol 40 mg IV y ondansetron 100 mcg/kg IV. A continuación los pacientes fueron trasladados a la sala de quirófano en donde se colocaron en decúbito supino, se monitorizaron de forma no invasiva y posteriormente a ambos grupos se les inicio la inducción anestésica con fentanilo 3 mcg/kg, propofol al 10% a dosis de 2 mg/kg y vecuronio 80 mcg/kg, todos vía intravenosa.

Se intubo a los pacientes y el mantenimiento anestésico se llevó con desflorano a dosis de 6VV% del dial obteniendo 1.0 CAM, O2 de 2 litros por minuto, con una FiO2 entre el 70 y 80%, realizándose ajustes según necesidades y administrando dosis subsecuentes de fentanilo según sea el caso.

Al término de la cirugía se extubo a cada paciente y se egresó a la UCPA donde se evaluó el grado de sedación postoperatoria.

Posteriormente en recuperación se colocó a cada paciente oxígeno suplementario por puntas nasales a 3 litros por minuto y se monitorizaron signos vitales cada 5 minutos durante la primera media hora y después cada 10 minutos durante su estancia en recuperación, se evaluó y registro el grado de sedación con la escala de Ramsay (Anexo 4). Se egresaron de recuperación a los pacientes que se encontraron en condiciones al servicio de admisión y posteriormente a su domicilio asegurándonos de que no existieron complicaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de las variables cuantitativas se llevó a cabo por medio de estadística paramétrica, utilizando un análisis de varianza factorial (ANOVA).

- Variables involucradas:
 - ✓ Administración de premedicación anestésica con dexmedetomidina o midazolam en pacientes sometidos a rinoseptoplastia.
 - ✓ Grado de sedación postoperatoria en unidad de cuidados postanestésicos.

- UNIDAD EMPÍRICA:
 - ✓ 40 pacientes de ambos sexos, de edades comprendidas entre 15 y 60 años, seleccionados al azar, programados electivamente para rinoseptoplastia con clasificación ASA 1-2 en el Hospital Regional Tlalnepantla (ISSEMyM).

- CONTRASTE DE HIPÓTESIS:
 - ✓ Hipótesis de Investigación: La dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam en la realización de rinoseptoplastia.
 - ✓ Hipótesis nula: La dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada no proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam en la realización de rinoseptoplastia.

- Prueba estadística: ANOVA factorial.
- Nivel de significancia: $\alpha = 0.05$.
- Distribución muestral: tabla valores críticos para ANOVA.
- REGIÓN DE RECHAZO: $F_c > F_t$ Se acepta hipótesis de investigación.

RESULTADOS

Durante la realización del estudio no se excluyó ninguno de los 40 pacientes incluidos en ambos grupos, el manejo preanestésico fue el mismo para cada uno de los pacientes sin importar el grupo al que pertenecían, y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

MIDAZOLAM:

Como se observa en la tabla 1, los pacientes premedicados con midazolam mostraron desde el inicio de la valoración un rango de sedación variable, ubicado entre los parámetros 1 a 4 de la escala de Ramsay, lo que indica que algunos de los pacientes no mostraron un grado de sedación adecuado durante el paso al área de cuidados postanestésicos y su estancia en la misma.

Se observó también un grado de distribución variable en el grado de sedación postoperatoria del grupo (grafica 1).

Tabla 1: Nivel de sedación postoperatoria en pacientes premedicados con midazolam.

MIDAZOLAM						
Tiempo	1 Ramsay	2 Ramsay	3 Ramsay	4 Ramsay	5 Ramsay	6 Ramsay
0 min	4	0	8	8	0	0
10 min	6	0	8	6	0	0
20 min	2	0	16	2	0	0
40 min	1	2	17	0	0	0
60 min	2	6	12	0	0	0
$\chi^2 = 44.80$						

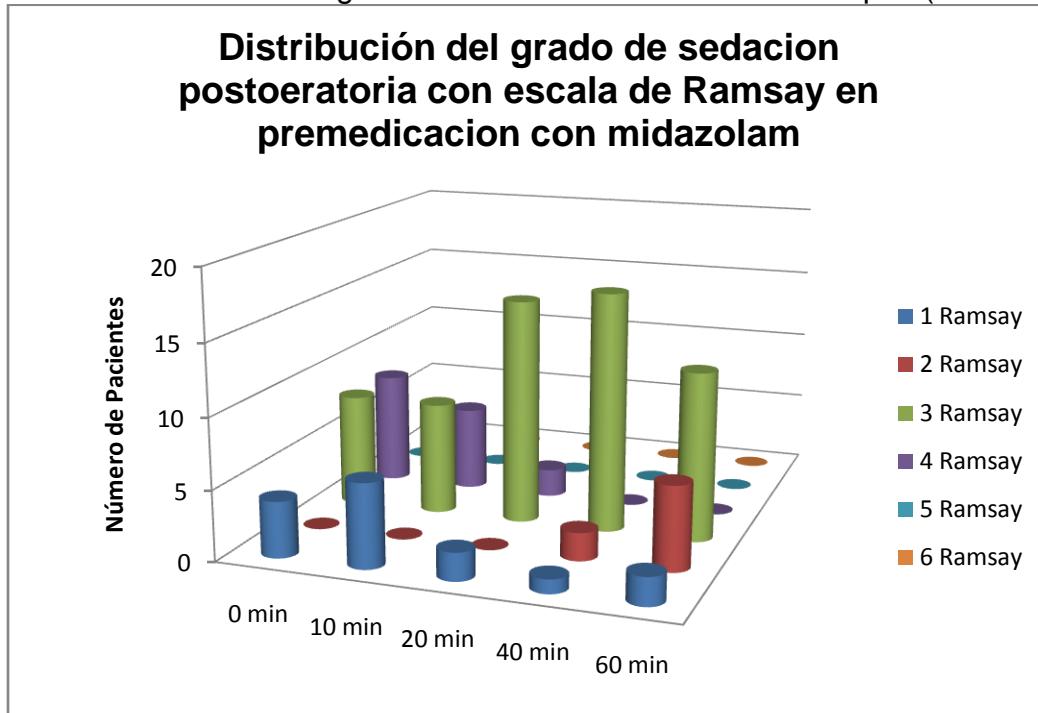
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo 4).

El valor de χ^2 en tablas para 20 grados de libertad con un nivel de significancia de 0.5 es de: $\chi^2 = 31.41$

Por lo tanto: χ^2 (calculada) = **44.80** > χ^2 (tabulada) = **31.40**

Esto indica que la premedicación con midazolam tuvo una influencia positiva en el nivel de sedación de la mayoría de los pacientes evaluados, pero no en todos.

Grafica 1: Distribución del grado de sedación en diferentes tiempos (midazolam).



Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo 4).

DEXMEDETOMIDINA:

Como se observa en la tabla 2, los pacientes premedicados con dexmedetomidina mostraron un rango de sedación mejor frente al grupo de midazolam, ubicado entre los parámetros 3 a 4 de la escala de Ramsay, lo que indica que todos los pacientes mostraron un grado de sedación adecuado durante el paso al área de cuidados postanestésicos y su estancia en la misma. Se observó también un grado de distribución progresiva en el grado de sedación postoperatoria del grupo (grafica 2).

Tabla 2: Nivel se sedación postoperatoria en pacientes premedicados con dexmedetomidina.

DEXMEDETOMIDINA						
Tiempo	1 Ramsay	2 Ramsay	3 Ramsay	4 Ramsay	5 Ramsay	6 Ramsay
0 min	0	0	2	18	0	0
10 min	0	0	9	11	0	0
20 min	0	0	17	3	0	0
40 min	0	9	11	0	0	0
60 min	0	12	8	0	0	0
$\chi_i = 83.97$						

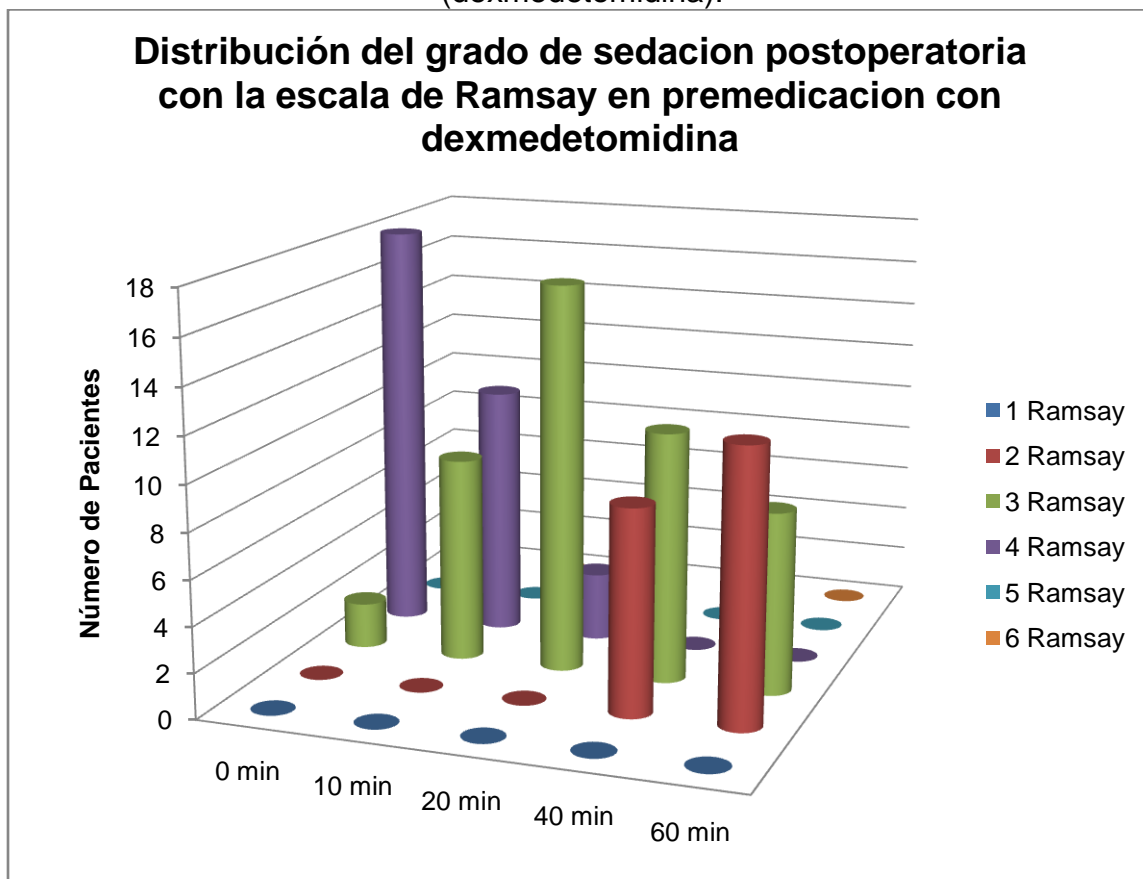
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo 4).

El valor de χ^2 en tablas para 20 grados de libertad con un nivel de significancia de 0.5 es de: $\chi^2 = 31.41$

Por lo tanto: χ^2 (calculada) = **83.97** $>$ χ^2 (tabulada) = **31.40**

Esto indica que la premedicación con dexmedetomidina tuvo una influencia positiva en el nivel de sedación en la totalidad de los pacientes pertenecientes a este grupo desde el inicio de su valoración.

Grafica 2: Distribución del grado de sedación en diferentes tiempos (dexmedetomidina).



Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo 4).

Lo anterior indica que hay una diferencia significativa entre el grupo demidazolam y el de dexmedetomidina, por lo que la dexmedetomidina como premedicación de la anestesia general balanceada en rinoseptoplastia proporciona mejor sedación postoperatoria que el midazolam (tabla 3).

Tabla 3: Tabla comparativa entre ambos grupos de premedicación.

	MIDAZOLAM						DEXMEDETOMIDINA					
	1 Ramsay	2	3	4	5	6	1 Ramsay	2	3	4	5	6
0 min	4	0	8	8	0	0	0	0	2	18	0	0
10 min	6	0	8	6	0	0	0	0	9	11	0	0
20 min	2	0	16	2	0	0	0	0	17	3	0	0
40 min	1	2	17	0	0	0	0	9	11	0	0	0
60 min	2	6	12	0	0	0	0	12	8	0	0	0

$F = 5.48$

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo 4).

El valor crítico para F es de **2.014**.

El valor de F calculado es de **5.48**.

Por lo tanto: $F(\text{calculada}) = 5.48 > F(\text{crítico}) = 2.014 =$ **se acepta la hipótesis de investigación.**

DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos que los pacientes premedicados con dexmedetomidina y sometidos a rinoseptoplastia presentan un resultado favorable en el grado de sedación postoperatoria comparado con midazolam, estos resultados concuerdan con los estudios anteriormente realizados por Rodríguez⁽⁶⁾, en los cuales se observa que la dexmedetomidina como medicación preanestésica proporciona mejor sedación postoperatoria al compararla con midazolam en pacientes sometidos a rinoseptoplastia.

Además esto nos lleva a la comparación de resultados fuera de los procedimientos otorrinolaringológicos tal y como lo hace Vázquez-Reta⁽⁷⁾ en su trabajo realizado en pacientes con estudios gastroenterológicos manejados de forma ambulatoria, premedicados con dexmedetomidina y comparados con midazolam, y los obtenidos por Cattano⁽⁷⁾ al comparar dexmedetomidina con otros fármacos y obtener mejores estados de sedación, encontrando resultados similares a los obtenidos en este estudio y los anteriormente comparados.

CONCLUSIONES

Después de los resultados obtenidos podemos concluir varios puntos, siendo el primero que ambos medicamentos brindan un grado de sedación postoperatoria.

Segundo, ambos grupos presentaron diferentes grados de sedación durante la valoración con la escala de Ramsay.

Tercero, se observó una distribución más uniforme del grado de sedación postoperatoria con la progresión del tiempo en el grupo de dexmedetomidina.

Cuarto y más importante acorde a nuestros objetivos concluimos que el grado de sedación postoperatoria que muestra el grupo de los pacientes premedicados con dexmedetomidina es mayor y con una distribución más estable y uniforme comparada con el premedicado con midazolam.

Quinto, los pacientes premedicados con midazolam presentaron mayor incidencia de agitación postoperatoria en comparación con los premedicados con dexmedetomidina.

Sexto, como hallazgo es relevante comentar que los pacientes premedicados con dexmedetomidina tuvieron una reducción de 30% del consumo de halogenado y opioide en relación a los pacientes premedicados con midazolam en el periodo transanestésicos.

Séptimo, los pacientes premedicados con dexmedetomidina mostraron en la UCPA una nula incidencia de dolor postoperatorio, lo que resalta su efecto analgésico como hallazgo.

Octavo y último, obtuvimos experiencia en el manejo de dexmedetomidina como fármaco útil frente a procedimiento de sedación.

RECOMENDACIONES

Como primer punto se recomienda como medicación preanestésica la dexmedetomidina para pacientes sometidos a rinoseptoplastia por presentar un mejor grado de sedación postoperatoria comparada con midazolam.

Segundo, valoración y observación de propiedades distintas a la sedación de la dexmedetomidina.

Tercero, la realización de más estudios incluyendo poblaciones mayores de pacientes para realizar comparación con resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barash, Paul G. Anestesia Clínica. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana. 1997; 1093-1109.
2. Selkin, SG. Rhinoplasty and general anesthesia. Archives of otolaryngology, Head and neck surgery. 1999; 115: 802-803.
3. Peralta, ZE. Estrategias para disminuir la agitación y el delirio postoperatorios en anestesia ambulatoria. Medigraphic. 2012; 53: 112-115.
4. Miller, RD. Anesthesia. 7ed. Churchill Livingstone. Elsevier. 2009; 26.
5. Brown, B. Anesthesia and ENT surgery. FA Davis Company Philadelphia. 2000; 47: 141-158.
6. Rodríguez, LM. Comparación de analgesia y sedación en pacientes sometidos a rinoseptoplastia premedicados con dexmedetomidina Vs midazolam. Anestesia en México. 2007; 19: 139-142.
7. Vázquez-Reta, JA. Midazolam versus dexmedetomidina en sedación para procedimientos endoscópicos de tubo digestivo alto. Revista de Gastroenterología de México. 2011; 76: 13-18.
8. García, BA. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). Rev. Colomb. Anesthesiol. 2011; 39: 514-526.
9. Talke, PO. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology. 2000; 93: 382-394.
10. Venegas, SA. Anestésicos intravenosos. 2ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana. 2008; 5: 195-198.
11. Vega, R. Dexmedetomidina para sedación en cirugía de oído medio. Rev Chilena Anest. 2003; 125-128.
12. Schuttler, IH. Population pharmacokinetics of propofol. Anesthesiology. 2000; 92: 727-738.
13. Khan, ZP. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. Br J Anesth. 1999; 83: 372-380.

14. Nunes, RR. Influence of dexmedetomidine upon sevoflurano end expiratory concentration: evaluation by bispectral index, suppression rate and electroencephalographic power spectral analysis. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002; 52: 133-145.
15. Scheinin, H. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. 1993; 78: 1065-1075.
16. Afonso, J. Dexmedetomidina: Rol actual en Anestesia y Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012; 62: 118-133.
17. Curtis, FG. Dexmedetomidine and sufentanil as intraoperative analgesics: comparative study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002; 52: 525-543.
18. Elbert, TJ. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93: 382-394.
19. Gertler, R. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Bayl Univ Med Cent.* 2001; 14: 13-21.
20. Arcangeli, A. Dexmedetomidine Use in General Anesthesia. *Current Drugs Targets.* 2009; 10: 687-695.
21. Haselman, MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA.* 2008; 76: 335-339.
22. Kamibayashi, T. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93: 1345-1349.
23. Nelson, LE. Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology.* 2001; 95: 1368.
24. Chrysostomou, C. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4: 619-627.
25. Dyck, JB. Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesth Pharm Rev.* 1993; 1: 619-627.
26. Vilo, S. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 years of age. *Br J Anaesth.* 2008; 100: 697-700.
27. De Wolf, AM. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2001; 93: 1205-1209.

28. Penttilä, J. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Physiology and Pharmacology*. 2004; 82: 359-362.
29. Nelson, LE. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003; 98: 428-436.
30. Yoshitomi, T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg*. 2008; 107: 96-101.
31. Venn, RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 2000; 4:302-308.
32. Easley, RB. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Pediatric Anesthesia*. 2007; 17: 341-346.
33. Wallace, AW. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004; 101: 284-293.
34. Ma, D. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype. *Europe Journal of Pharmacology*. 2004; 502: 87-97.
35. Billings, FT. Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast induced nephropathy in mice. *J Physiol Renal Physiol*. 2008; 295: 741-748.
36. Soriano, JL. Midazolam en la sedación paliativa terminal de pacientes con cáncer. *Rev Cubana Anest*. 2011; 50: 359-375.
37. Willat, SM. Sedation whit midazolam. *Anesthesia*. 2003; 2: 202-205.
38. García, MG. Investigación en salud. UNAM FES Iztacala. 2013: 63-83.

ANEXOS

Clasificación de ASA

Clasificación del estado físico preoperatorio de los pacientes de acuerdo con la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Escala:

- I. Paciente normal sano.

 - II. Paciente con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales.

 - III. Paciente con enfermedad sistémica de grado moderado a grave que origina cierta limitación funcional con cierta limitación funcional.

 - IV. Paciente con enfermedad sistémica que es amenaza constante para la vida e incapacitante a nivel funcional.

 - V. Enfermo moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas, con o sin cirugía.

 - VI. Un paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante.
-

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: “SEDACIÓN POSTOPERATORIAS EN PACIENTES PREMEDICADOS CON DEXMEDETOMIDINA SOMETIDOS A RINOSEPTOPLASTIA COMPARADA CON MIDAZOLAM”

PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Los pacientes sometidos a cirugía de nariz la mayoría de las veces requieren de anestesia general con el uso de varios medicamentos, como analgésicos para el dolor, relajantes musculares, anestésicos intravenosos e inhalados, así como sedantes intravenosos como el midazolam y la dexmedetomidina que además ayudan estos últimos a disminuir las dosis de los diferentes medicamentos para la anestesia general y ayudan a un despertar más tranquilo y con mejor analgesia.

Este estudio tiene como propósito analizar si la administración de un sedante dexmedetomidina es un tratamiento más efectivo para pacientes postoperados de rinoseptoplastia comparado con otro sedante llamado midazolam.

PROCEDIMIENTOS: Si yo estoy de acuerdo en participar, las siguientes cosas sucederán:

1. Yo responderé a preguntas acerca de historia médica.
2. Se me realizara un examen físico y se me tomaran mis signos vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria) para detectar cualquier anormalidad.
3. Antes del procedimiento quirúrgico se me administraran vía venosa, soluciones (líquidos) y medicamentos.
4. Se me registrara en forma continua la actividad de mi corazón a través del electrocardiograma, mi frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno por medio de la oximetría de pulso. Todos estos procedimientos no son invasivos (no producen molestias) y se utilizan para brindar una mayor seguridad durante el procedimiento.
5. Se me dormiré (sedación) con un medicamento llamado dexmedetomidina que tiene efecto sedante o bien un medicamento también sedante llamado midazolam.
6. Después de haberme realizado el estudio un médico anestesiólogo estará al pendiente de mi estado y me proporcionara los medios necesarios para mantenerme lo más comfortable posible

BENEFICIOS: No obtendré beneficio económico, sin embargo, si acepto o no, se me proporcionara la misma calidad de atención como si hubiera participado.

RIESGOS: La probabilidad de que se presente alguna complicación importante está presente pero es muy pequeña. Estos medicamentos han sido utilizados durante muchos años en forma rutinaria en pacientes sometidos a cirugía o bajo sedación y la probabilidad de complicaciones cuando son administrados por un anestesiólogo con experiencia es mínima. Sin embargo, como cualquier otro procedimiento anestésico siempre existe un riesgo, en este caso en particular el

de dejar de respirar de forma transitoria (depresión respiratoria). Sin embargo seré vigilado constantemente y cualquier problema será manejado de manera oportuna.

CONFIDENCIALIDAD: La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores.

Excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación y publicación.

PREGUNTAS: El investigador MC. Manuel Zaragoza Alvarez ha discutido conmigo la información y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

DERECHO A RETIRARSE O REHUSAR: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se brinde.

CONSENTIMIENTO: Estoy de acuerdo en participar en el estudio se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

FECHA _____

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO _____

Para dudas y comentarios comunicarse con el Dr. Manuel Zaragoza Alvarez, residente del tercer año de anestesiología. Tel. cel. 5528510790 o con el Dr. Cuitlahuac Márquez Zapien, Anestesiólogo, y jefe de área.

HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“SEDACIÓN POSTOPERATORIAS EN PACIENTES PREMEDICADOS CON
DEXMEDETOMIDINA SOMETIDOS A RINOSEPTOPLASTIA COMPARADA CON
MIDAZOLAM”

FECHA _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

AFILIACIÓN: _____ EDAD: _____

ASA: _____ PESO: _____ TALLA: _____

DIAGNÓSTICO _____

PROCEDIMIENTO REALIZADO _____

METODO ANESTESICO _____

SEDACIÓN CON DEXMEDETOMIDINA _____

SEDACIÓN CON MIDAZOLAM _____

ANEXO 4

VALORACION DE LA SEDACION POSTQUIRURGICA

*Escala de Ramsay puntaje del 1-6:

- 1 = Despierto ansioso,
- 2 = Despierto no ansioso,
- 3 = Responde a órdenes verbales,
- 4 = Dormido responde al estímulo auditivo leve,
- 5 = Dormido, responde al estímulo táctil intenso,
- 6 = No responde

Tiempo	*Ramsay	TA	FC	FR	SpO2
0 min.					
10 min.					
20 min.					
40 min.					
60 min.					