

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



**EFICACIA TRANSQUIRÚRGICA DE LA SEDACIÓN CON DEXMEDETOMIDINA
PERIDURAL 0.7MCG/KG VS 1 MCG/KG EN ADULTOS MAYORES DEL
CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y
MUNICIPIOS. CENTRO MÉDICO ECATEPEC**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
M.C. FERNANDO ISLAS LÓPEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
E. EN ANEST. JUAN PABLO GÓMEZ ROJAS**

**REVISORES:
E. EN ANEST. KARINA FUENTES REYES
E. EN ANEST. ANGÉLICA VIRGINIA RÍOS BAEZA
E. EN ANEST. TOMAS SERRATOS CASTAÑEDA
E. EN ANEST. ARMANDO PUENTE SOLORIO**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

Índice

1)Resumen.....	5
2)Abstract.....	6
3) Marco teórico.....	7
1. Población geriátrica.....	7
1.1 Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento.....	7
1.2Fragilidad del paciente geriátrico.....	12
1.3Farmacología asociada al envejecimiento.....	13
1.3.1 Farmacocinética en el envejecimiento.....	13
1.3.2 Farmacodinamia en el envejecimiento.....	15
1.4Anestesia regional en el paciente geriátrico.....	15
2. Sedación.....	16
2.1 Para el adulto mayor.....	17
2.2Sedación intravenosa, delirium posoperatorio y deterioro cognitivo	18
2.3Benzodiacepinas en el paciente geriátrico.....	19
2.4Propofol en el paciente geriátrico.....	20
3. Dexmedetomidina.....	20
3.1Receptores α_2	21
3.2Formulación.....	22
3.3Farmacocinética.....	22
3.3.1 Absorción.....	22
3.3.2 Distribución.....	22
3.3.3 Metabolismo y eliminación.....	23
3.4Farmacodinamia.....	23
3.4.1 Efectos sedantes	23
3.4.2 Efectos analgésicos.....	24
3.4.3 Efectos cardiovasculares.....	24
3.4.4 Efectos respiratorios.....	25
3.5Dosis.....	25
3.6Reacciones secundarias y adversas.....	26
4. Espacio peridural.....	27

4.1 Anatomía del espacio peridural.....	27
4.2 Fisiología del espacio peridural.....	28
4.3 Farmacología de dexmedetomidina con vía de administración peridural.....	29
4.4 Experiencia con dexmedetomidina peridural.....	30
5. Índice biespectral (BIS®).....	31
5.1 Sedación guiada por índice biespectral (BIS®).....	32
4) Planteamiento del problema.....	33
5) Justificación del estudio.....	34
6) Pregunta de investigación.....	35
7) Hipótesis, objetivos.....	35
8) Material y métodos.....	36
• Universo de estudio.....	36
• Diseño del estudio	36
• Criterios del estudio (inclusión, exclusión, eliminación).....	36
• Descripción de las variables.....	37
• Tamaño de la muestra.....	38
• Distribución de la muestra.....	38
9) Análisis estadístico.....	39
10) Procedimiento del estudio.....	39
11) Implicaciones éticas.....	42
12) Determinación de recursos.....	43
13) Cronograma de actividades.....	44
14) Resultados.....	45
15) Discusión de resultados.....	54
16) Conclusión.....	57
-Perspectivas a futuro.....	57
17) Referencias.....	58
18) Anexos.....	61

“Eficacia transquirúrgica de la sedación con dexmedetomidina peridural 0.7 mcg/kg vs 1 mcg/kg en adultos mayores del centro médico ISSEMYM Ecatepec”

RESUMEN

Durante la anestesia regional, la sedación transoperatoria es un componente importante debido a que un adecuado estado de confort ayuda a reducir ansiedad, agitación y dolor trayendo consigo una mejora en la estabilidad hemodinámica transquirúrgica, disminuyendo el consumo de oxígeno y evitando picos hiperglucémicos.

En la población geriátrica la conjunción de anestesia regional con un adecuado estado de sedación representa un reto para el anestesiólogo debido a que los cambios fisiológicos que se presentan durante el envejecimiento traen consigo cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que lo hacen más susceptible a complicaciones como depresión respiratoria intraoperatoria o presencia de delirio en el posoperatorio.

La dexmedetomidina presenta el menor índice efectos adversos a nivel respiratorio y cognitivo, esto lo vuelve un fármaco óptimo para obtener un adecuado estado sedación. Sumado con ello, estudios en la población general consideran que su uso peridural provoca una sedación apropiada con un índice disminuido de efectos adversos volviéndolo un candidato óptimo para coadyuvar una anestesia regional en un paciente geriátrico.

Resultados: Se incluyeron a 30 pacientes adultos mayores, para cirugía de abdomen y miembros inferiores; se dividieron en 3 grupos, obteniendo un grupo sin sedación y dos a los que se administró dexmedetomidina peridural a dosis estándar de 1mcg/kg y ajustada de 0.7 mcg/kg. Se mide el grado de hipnosis con ayuda del BIS tanto en grupos experimentales como en grupo control. Al finalizar se someten nuestros datos a un análisis con ayuda de la prueba de ANOVA encontrando a los 10 y 60 minutos, con una $p < 0.05$, una diferencia estadística significativa para nuestro grupo control en comparación con los dos grupos que recibieron el fármaco. Al mismo tiempo y al comparar las dosis en estudio, a los 60 minutos se detecta una $p > 0.05$ concluyendo que ambas dosis son óptimas para obtener un adecuado estado de sedación en nuestra población estudio.

ABSTRACT

During regional anesthesia, intraoperative sedation is an important component because an adequate state of comfort helps to reduce anxiety, agitation and pain, bringing with it an improvement in trans-surgical hemodynamic stability, reducing oxygen consumption and avoiding hyperglycemic peaks.

In the geriatric population, the conjunction of regional anesthesia with an adequate state of sedation represents a challenge for the anesthesiologist because the physiological changes that occur during aging bring with them pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that make it more susceptible to complications such as intraoperative respiratory depression or presence of delirium in the postoperative period.

Dexmedetomidine has the lowest rate of adverse effects at the respiratory and cognitive level, this makes it an optimal drug to obtain an adequate sedation state. Added to this, studies in the general population consider that its epidural use causes appropriate sedation with a decreased index of adverse effects, making it an optimal candidate to assist regional anesthesia in a geriatric patient.

Results: 30 older adult patients were included for abdominal and lower limb surgery; They were divided into 3 groups, obtaining a group without sedation and two to which epidural dexmedetomidine was administered at a standard dose of 1mcg / kg and an adjusted dose of 0.7mcg / kg. The degree of hypnosis is measured with the help of the BIS in both experimental and control groups. At the end, our data are subjected to an analysis with the help of the ANOVA test, finding at 10 and 60 minutes, with a $p < 0.05$, a statistically significant difference for our control group compared to the two groups that received the drug. At the same time and when comparing the doses under study, at 60 minutes a $p > 0.05$ was detected, concluding that both doses are optimal to obtain an adequate state of sedation in our study population.

MARCO TEÓRICO

1. POBLACIÓN GERATRICA.

La población geriátrica es el grupo de edad de más rápido crecimiento en los países desarrollados. Secundario a los avances en salud la esperanza de vida ha aumentado drásticamente, se estima que para el 2030, el número de adultos mayores de 60 años en nuestro país se habrá duplicado y alcanzará los 20 millones de personas ¹. Según estimaciones del INEGI, esperamos que la pirámide poblacional se invierta.

En términos generales y acoplados a la definición de la Organización Mundial de la Salud, se acepta que un paciente mayor es aquel con una edad de 65 años o más ¹¹. Sin embargo, para este grupo de pacientes hay que tener en cuenta que las definiciones para envejecimiento y anciano son dinámicas y están en relación con las perspectivas del medio en que vive y los factores sociales que incluyen a qué edad la persona deja de ser mayormente activa en el trabajo o la sociedad. También se debe considerar la definición de anciano sano, en la cual entran varios conceptos como la autonomía en las actividades de la vida diaria, el bienestar, la participación social y la buena calidad de vida².

1.1 CAMBIOS FISOLOGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO.

No se debe evaluar y planificar de la misma manera a un paciente adulto que a un anciano. El envejecimiento implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en todos los tejidos. El conocimiento de estos cambios y además de las implicaciones fisiológicas asociadas a las distintas comorbilidades que puedan presentar, permite comprender las diferencias fisiopatológicas entre los adultos mayores y el resto de la población adulta¹.

Por lo antes dicho, la comprensión de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, así como de las implicaciones anestésicas que estos llevan consigo es una obligación importante por parte del médico anestesiólogo para enfrentar las demandas biomédicas de ese grupo etario.

En la tabla 1, se describen los cambios por sistema más importantes asociados al envejecimiento y se establece un panorama general en el manejo anestésico relacionado con los mismos.

Tabla 1. Cambios fisiológicos importantes en los ancianos.			
Sistema	Cambios anatómicos	Cambios funcionales	Implicaciones en el manejo anestésico
Nervioso	<p>Reducción: Masa cerebral</p> <p>Número de neuronas</p> <p>Neurotransmisores y receptores.</p> <p>Número reducido de fibras nerviosas periféricas para transmisión de dolor (fibras C y Aδ)</p> <p>Menor eficacia de termorregulación.</p> <p>Disminución en percepción por órganos de los sentidos (vista, audición)</p>	<p>Atrofia cortical y aumento en LCR</p> <p>Disminución de la respuesta autonómica (respuesta central disminuida a hipercapnia/hipoxemia, autorregulación disminuida, función parasimpática disminuida)</p> <p>Disminución de la percepción del dolor con una probable mayor tolerancia al mismo.</p> <p>La privación sensorial favorece el delirio</p>	<p>Mayor sensibilidad a la mayoría de los anestésicos</p> <p>Reducción de los requerimientos de sedantes intravenosos, hipnóticos, analgésicos y en cuanto a anestésicos halogenados disminuir la concentración alveolar mínima.</p> <p>Titular cuidadosamente la dosis de anestésicos los efectos hipnóticos pueden ocurrir más rápidamente.</p>
Cardiovascular	<p>Reducción de la elasticidad vascular.</p> <p>Fibrosis intersticial</p>	<p>Presión sistólica generalmente mayor que diastólica (La aorta torácica es el reservorio de la mayor parte del</p>	<p>Profundos efectos depresivos cardiovasculares de anestésicos</p>

	<p>cardíaca.</p> <p>Disminución de las células sinusales.</p> <p>Sistema simpático menor número de neuronas simpáticas, pero mayor concentración de noradrenalina; sin modificación de los receptores α-adrenérgicos; menor respuesta β-adrenérgica</p> <p>Aumento de la rigidez arterial</p>	<p>volumen sistólico)</p> <p>Aumento de labilidad de la presión arterial por consiguiente aumento riesgo de hipotensión significativa y arritmias cardíacas (secundario a disfunción diastólica, capacidad de respuesta disminuida de receptores β, disminución de la respuesta cronótropa e inótropa a la estimulación β-adrenérgica)</p> <p>Tono parasimpático basal disminuido</p>	<p>Bradicardia favorecida por agentes anestésicos.</p> <p>Aumento de las resistencias vasculares sistémicas con alteración de la función ventricular izquierda</p> <p>Disfunción sistólica con disminución de la tolerancia a la hipovolemia.</p> <p>Disminución de la tolerancia a las variaciones en volumen rápidas y a las pérdidas sanguíneas</p> <p>Menor respuesta cardiovascular al estrés, al esfuerzo y a las catecolaminas exógenas.</p> <p>Aumento de las resistencias vasculares sistémicas</p>
Respiratorio	Disminución de la elasticidad del	Disminución de los reflejos de las vías	Insuficiencia respiratoria aguda de

	<p>parénquima pulmonar y la pared torácica.</p> <p>Colapso de las vías respiratorias de bajo calibre</p> <p>Reducción de las fibras musculares rápidas de tipo II y aplanamiento del diafragma</p>	<p>respiratorias superiores</p> <p>Disminución de la distensibilidad Torácica con aumento del trabajo ventilatorio.</p> <p>CPT estable, disminución CV, aumento VR aumento CRF, aumento volumen de cierre disminución, VEMS (300 ml cada 10 años), disminución VEMS/CV (Tiffeneau) componente espástico (incluso en ausencia de tabaquismo)</p> <p>Distensibilidad pulmonar dinámica dependiente de la frecuencia aumento de relaciones ventilación-perfusión secundario efecto de espacio muerto, disminución relaciones ventilación-perfusión por efecto de derivación [aumento P(A-a)O₂];hipoxemia (PaO₂ 75-80mmHg después de los 75 años)</p> <p>Disminución de la eficacia del revestimiento mucociliar</p>	<p>comienzo más rápido en caso de aumento del trabajo ventilatorio.</p> <p>Modificaciones exageradas por la anestesia y la cirugía (decúbito supino).</p> <p>Atelectasias postoperatorias</p> <p>Acumulación postoperatoria de secreciones bronquiales.</p> <p>Hipoxemia, hipercapnia. Mayor respuesta a los medicamentos que deprimen la ventilación (benzodiazepinas, opiáceos)</p> <p>Premedicación: evitar las dosis elevadas de benzodiazepinas</p> <p>Anestesia raquídeas: opiáceos no contraindicados, pero necesidad de vigilancia</p>
--	--	--	--

		Menor respuesta a la hipoxemia y a la hipercapnia	
Hepático	Hígado presenta disminución peso. Disminución del flujo sanguíneo esplácnico y hepático	Metabolismo de primer paso menos efectivo. Actividad del citocromo P450 es más lenta El efecto de los profármacos que deben ser activados en el hígado puede reducirse. Niveles disminuidos de albúmina resultan en aumento de la concentración de fracción libre de drogas altamente unidas a proteínas	Modificaciones farmacológicas de los agentes anestésicos Disminución de las dosis por falta de metabolismo y alto índice de medicamento libre.
Renal	Reducción global de las funciones renales. Aumento de la fracción de filtración.	Velocidad reducida de filtración glomerular, aclaramiento de creatinina y secreción tubular. Disminución del agua corporal total Disminución de la capacidad para manejar cargas ácidas, así como sobrecarga de sal y agua.	La creatinina no es un reflejo fiel de la filtración glomerular (disminución de la masa muscular) Reducir las dosis de drogas con excreción renal y agentes hidrofílicos Use medicamentos con riesgo de toxicidad renal (AINE) con cautela.
Piel/musculo esquelético	Cambios en la composición corporal con	Mayor volumen de distribución y vida media de los fármacos	Reducir dosis y prolongación de eliminación de

	reducción de grasa subcutánea, masa muscular y tejido conectivo. Aumento relativo en grasa corporal central.	lipofílicos. Disminución del volumen de distribución de drogas hidrofílicas Mayor riesgo de hipotermia.	anestésicos lipofílicos Prevenir la hipotermia por calentamiento activo sistemas, fluidos calientes.
--	--	---	--

CRF: capacidad residual funcional; CPT: capacidad pulmonar total; CV: capacidad vital; VEMS: volumen espiratorio máximo por segundo; FIO₂: concentración fraccional de oxígeno en el aire inspirado; FR: frecuencia respiratoria; VT: volumen total; VR: volumen residual; P(A-a)O₂: gradiente alveoloarterial de oxígeno; P(a-A)CO₂: gradiente arterioalveolar de dióxido de carbono; PetCO₂: presión parcial teleespiratoria del dióxido de carbono

FUENTE: Strøm, C., Rasmussen, L. S., & Steinmetz, J. (2016). Practical Management of Anaesthesia in the Elderly. *Drugs & Aging*, 33(11), 765–777 (13) & Haberer J.P. Anestesia del paciente anciano, EMC - Anestesia-Reanimación 2014;40(1):1-18

Por lo anterior mencionado, las instituciones y personal a cargo del paciente anciano deben contar con la preparación y conocimiento necesarios para el manejo de este grupo de pacientes, con el fin de optimizar su manejo y escoger las opciones que tengan mayor impacto en la sobrevida de este grupo etario.

1.2 FRAGILIDAD DEL PACIENTE GERIÁTRICO

La fragilidad del paciente geriátrico es un síndrome clínico presente en cierta parte de la población geriátrica. La persona frágil, de una forma general, padece malnutrición (sarcopenia, osteopenia) y es incapaz de adaptarse a un estrés mínimo, como el que representa una intervención quirúrgica ¹². Lo que distingue la fragilidad del envejecimiento es la posible reversibilidad parcial de algunos de sus componentes.

La fragilidad se define por una escala (de Fried) de cinco ítems a los que se otorga una puntuación de 0 (ausente) o 1 (presente) a los siguientes parámetros: pérdida involuntaria de peso (4- 5 kg en 1 año), cansancio referido por el propio paciente,

debilidad muscular (evaluada mediante la fuerza del apretón de manos), reducción del rendimiento (evaluada por la posibilidad de caminar rápido) y disminución de la actividad física. Al terminar el cuestionario 3 o más puntos corresponden a una persona frágil. En un contexto quirúrgico, se considera frágil a alrededor del 10% de los ancianos ¹². La fragilidad aumenta las complicaciones postoperatorias como, por ejemplo, el estado de confusión ¹³.

1.3 FARMACOLOGÍA ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO

Los cambios anatómicos y fisiológicos vinculados al envejecimiento modifican la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Aunado a esto las enfermedades asociadas, los factores genéticos y ambientales y una variabilidad individual mayor que en el adulto joven, predisponen a un mayor cambio en cuanto efecto y acción de distintos fármacos.

Para el anestesiólogo es de vital importancia conocer los antecedentes personales patológicos del paciente, así como los tratamientos farmacológicos asociados, debido a que estos aumentan el riesgo de las interacciones medicamentosas ¹³.

1.3.1 FARMACOCINÉTICA EN EL ENVEJECIMIENTO

Las diversas etapas de la distribución y eliminación de los medicamentos son modificadas en grados variables por el envejecimiento. Se describen los principales cambios en la tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones fisiológicas generales vinculadas al envejecimiento y efectos sobre la farmacocinética de los medicamentos			
Proceso farmacológico	Modificaciones	Consecuencias farmacocinéticas	Consecuencias Anestésicas
Absorción	Ralentización de la evacuación gástrica Disminución de la motilidad gastrointestinal	Disminución del efecto de primer paso hepático Pocas modificaciones de la absorción de los medicamentos.	No influencia en relación a los medicamentos administrados por vía oral, a menos

	Disminución del flujo sanguíneo esplácnico		que primer paso hepático sea considerable.
Distribución	<p>Modificación del gasto cardíaco y de los flujos sanguíneos regionales</p> <p>Disminución del agua total</p> <p>Disminución de la masa magra</p> <p>Disminución de la albúmina</p> <p>Aumento de la α-1-glucoproteína ácida</p>	<p>Disminución del volumen de distribución central</p> <p>Aumento del volumen de distribución en estado estable para los medicamentos liposolubles</p> <p>Menor volumen de distribución de los medicamentos hidrosolubles.</p> <p>Variaciones del plazo de equilibrio entre el plasma y el sitio de acción</p> <p>Mayor fracción libre medicamentos ácidos débiles</p>	<p>Comienzo de acción más tardío</p> <p>Mayor duración de acción</p> <p>Mayor pico de concentración plasmática tras la inyección de un bolo</p> <p>Mayor duración de acción en caso de perfusión (acumulación).</p>
Metabolismo	<p>Disminución de la masa hepática</p> <p>Disminución del flujo sanguíneo hepático</p> <p>Disminución de las capacidades metabólicas del hígado</p>	<p>Metabolismo fase I: disminuido o sin modificación</p> <p>Isoenzimas CYP3A poco modificadas, CYP2D6 disminuidas</p> <p>Metabolismo fase II: sin modificación.</p> <p>Aclaramiento plasmático disminuido, sobre todo para los medicamentos dependientes del flujo</p>	<p>Administración: titulación, repetición de la inyección tras un lapso de espera y monitorización del efecto farmacodinámico</p> <p>Reducción de las dosis en caso de perfusión continua</p>
Excreción	Disminución de la filtración glomerular	Disminución de la eliminación de algunos medicamentos.	<p>Duración de acción prolongada</p> <p>Efectos secundarios</p>

	Disminución de las funciones tubulares renales	Acumulación de metabolitos activos (benzodiazepinas, morfina)	de exagerados (morfina)
--	--	---	-------------------------

Fuente: Haberer J.P. Anestesia del paciente anciano, EMC - Anestesia-Reanimación 2014;40(1):1-18

1.3.2 FARMACODINAMIA EN EL ENVEJECIMIENTO

El anciano es más sensible al efecto de los medicamentos, hecho que puede explicarse por dos mecanismos: una modificación de la reactividad del órgano diana (reducción del número de receptores, mayor o menor acción en los receptores) o un efecto de las propias modificaciones farmacocinéticas.

La mayor respuesta a los efectos de los anestésicos se demuestra por una disminución de la CE50. Se ha demostrado una mayor respuesta del sistema nervioso central al propofol, los morfínicos, las benzodiazepinas y los anestésicos volátiles.

Por tal motivo, la reducción en las dosis de anestésicos es una práctica habitual, concluyendo en la mayoría de los estudios reducciones que oscilan entre el 30-50% de la dosis habitual para una persona sana y joven⁴.

1.4 ANESTESIA REGIONAL EN EL PACIENTE GERIATRICO

Varios estudios multicéntricos posicionan a la anestesia regional con un beneficio claro sobre la anestesia general para intervención quirúrgica programada en pacientes geriátrico. Esto se debe principalmente a que con una menor exposición a agentes anestésicos intravenosos o inhalados existe una menor susceptibilidad a presentar reacciones adversas indeseables en el posoperatorio asociadas a la anestesia general (delirium o déficit cognitivo).

Los cambios degenerativos de la columna pueden causar dificultades para la instalación del bloqueo. Cambios en la absorción sistemática, distribución y aclaramiento de los anestésicos locales y adyuvantes implican una mayor sensibilidad y actividad prolongada de las drogas por lo que la disminución de la dosis es requisito es inherente¹⁰.

La combinación de anestésicos locales con medicamentos adyuvantes tiene el principal objetivo de reducir la dosis de cada agente con la obtención del mismo efecto farmacológico y menos efectos secundarios. La hipotensión durante la anestesia espinal y epidural es frecuente debido al bloqueo simpático que causa vasodilatación y es a menudo más profundo en los ancianos. Las contraindicaciones para la anestesia regional son iguales que en toda la población.

La anestesia regional se puede usar sola o en combinación con sedación para procedimientos seleccionados. La conjunción puede ser factible, pero debe llevarse a cabo con precaución. Se recomienda usar agentes de corta acción, una reducción de dosis relacionada con la edad y evaluar el nivel de conciencia repetidamente porque el paso de la sedación leve a la anestesia profunda puede ser mucho más corto dependiendo del agente anestésico y de la susceptibilidad del individuo.

2. SEDACIÓN

La ASA define al estado de sedación como: “El estado de la conciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos poco placenteros mientras se mantiene una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o estímulos táctiles” ¹⁴. En todos estos escenarios se mantiene como premisa, la existencia de una disminución de la conciencia, pero sin perderla del todo y la capacidad del paciente de responder a estímulos verbales o físicos. Los niveles en la secuencia de sedación se explican en la tabla 3.

Tabla 3. Secuencia de niveles de sedación				
	Sedación mínima (Ansiólisis)	Sedación moderada (Sedación consciente)	Sedación-analgésica profunda	Anestesia general
Respuesta	Respuesta normal a estímulos verbales	Respuesta determinada a estímulos	Respuesta determinada después de	Sin respuesta, aun con estímulos

		verbales o táctiles	estímulos repetidos o estímulos dolorosos	dolorosos
Vía aérea	Presente	No se requiere intervención	Puede requerir sostén	Sostén siempre necesario
Ventilación espontánea	Presente	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente inadecuada
Función cardiovascular	Sin cambios	Usualmente estable	Usualmente estable	Puede estar deteriorada

Fuente: Soto Toussaint, L.H, (2015), ¿Sedación? Límites y responsabilidades, Revista Mexicana de Anestesiología, 38 (1), pp: 67-69

De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Crítica el sedante ideal debe tener las siguientes características: Rápido inicio y vida media corta, mínima depresión respiratoria, ningún efecto sobre la función cardiovascular, metabolitos inactivos o carente de ellos, metabolismo y eliminación no dependiente de las funciones hepática y renal, ninguna interacción con otras drogas, no producir dolor a la inyección, no producir tolerancia o síndrome de abstinencia. Producir amnesia, debe ser económico¹⁵.

Con lo antes dicho, ningún medicamento actual presenta todas estas características, pero hay algunos que se acercan a ello.

2.1 SEDACIÓN PARA EL ADULTO MAYOR

El uso de sedación en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional es esencial para la comodidad y seguridad intraoperatoria. Durante mucho tiempo la sedación se ha restringido a dos opciones siendo las benzodiazepinas y el propofol las más habituales. Desafortunadamente, los agentes sedantes en la población geriátrica, particularmente las benzodiazepinas, son agentes causales de delirio, agitación y depresión respiratoria.

Los adultos mayores son más propensos a presentar complicaciones postoperatorias por lo que se debe considerar cuidadosamente la elección de

analgésicos y sedantes. En un estudio realizado en el Instituto de Asistencia Médica del Anciano en Sao Paulo, Brasil publicado en el 2019, se comparó el uso de dexmedetomidina y midazolam intravenosos para sedación intraoperatoria en pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía bajo anestesia regional o espinal demostrando que la dexmedetomidina titulada adecuadamente presenta bajas tasas de complicaciones hemodinámica, respiratorias y neurológicas en el intra y postoperatorio. Aunado a ello durante la recuperación el grupo de midazolam requirió mayor soporte de oxígeno, exhibió mayores casos de temblores, sedación residual y posterior a 48 horas de la operación, la tasa de dolor fue menor en el grupo dexmedetomidina⁹.

2.2 SEDACIÓN INTRAVENOSA, DELIRIUM POSOPERATORIO Y DETERIORO COGNITIVO.

La frecuencia de complicaciones en pacientes ancianos sometidos a cirugía es muy alta, cuando no se conocen los aspectos básicos en el manejo anestésico de este grupo etario; un 30% de los pacientes que en Estados Unidos viven en casas de retiro y que fueron llevados a colectomía murieron dentro de los primeros 3 meses después de la cirugía y un 40% de los sobrevivientes tuvieron una significativa declinación de su estado funcional⁹; la incidencia de complicaciones se incrementa con la edad, el 20% de los pacientes mayores de 80 años llevados a cirugía tuvieron una complicación y la presencia de una complicación incrementa la mortalidad en un 4 a 26%

Dos de las complicaciones neurológicas postoperatorias más frecuentes y que tienen más efecto sobre el desenlace de los pacientes son el delirium y el déficit cognitivo postoperatorios.

El delirium postoperatorio se define como un disturbio agudo de la conciencia con signos de inatención, desorientación y alteraciones de la memoria que son fluctuantes en el tiempo. La incidencia de delirio postoperatorio en pacientes de edad avanzada es muy alta, la bibliografía consultada refiere un aumento de la incidencia en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (82%) y en aquellos que se han sometido a una cirugía ortopédica mayor (51%) o cirugía

cardíaca (46%) .El delirio postoperatorio está asociado con aumento de la morbilidad, mortalidad y costos de atención médica⁴. No se ha podido establecer una causa exacta de esta síndrome y parece que es la influencia de varios factores combinados como son el uso de medicamentos tipo benzodiazepinas, opioides o corticoides, el nivel de escolaridad, el tipo de cirugía, la profundidad de la anestesia, comorbilidades como la enfermedad renal terminal o la diabetes entre otros factores los determinantes de la presencia de esta complicación⁶.

El déficit cognitivo postoperatorio es un término usado para describir un síndrome caracterizado por disturbios de la conciencia, atención, percepción, pensamiento, memoria, comportamiento y emociones que se presenta después de la cirugía; esta complicación hace su aparición en el lapso de días o semanas, presentándose de manera temprana en los 7 primeros días del postoperatorio y tardía en los 3 primeros meses, la incidencia es variable, siendo muy importante en la cirugía cardíaca con una frecuencia que está entre el 30 y el 80% y en cirugía mayor no cardíaca en un 25% en la presentación temprana y un 9,9% en la tardía. Las causas de déficit cognitivo postoperatorio no son claras y parece ser una combinación de factores los responsables de la aparición de este síndrome ⁷. La presencia de déficit cognitivo tardío es un importante predictor de mortalidad⁸.

2.3 BENZODIAZEPINAS EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

El midazolam y otras benzodiazepinas han sido ampliamente utilizados durante procedimientos terapéuticos y diagnósticos médicos para disminuir la ansiedad y con ello mejorar la satisfacción del paciente. Sin embargo, estudios comparativos recientes demuestran que no se encontraron pruebas de alta calidad acerca de que el midazolam administrado como el único agente sedante produzca sedación efectiva en comparación que el placebo u otros medicamentos. En otro estudio realizado en adultos menores de 70 años sometidos a varias cirugías electivas bajo anestesia general los autores encontraron que el lorazepam como premedicación cuando se comparó con placebo no mejoró la experiencia del paciente al interrogatorio el día después de la cirugía, sin embargo se asoció con

un tiempo de extubación moderadamente prolongado y un tiempo menor de recuperación cognitiva temprana¹⁷.

En cuanto al uso de midazolam se recomienda evitaren pacientes de edad avanzada. El aclaramiento se reduce en los ancianos en hasta un 30% y un metabolito activo, el hidroximidazolam, puede acumularse en los pacientes con función renal disminuida. Si se usa midazolam, una reducción del 75% en la dosis se ha recomendado teniendo en cuenta que la duración del efecto puede durar mucho más y puede contribuir potencialmente al delirio postoperatorio¹⁷.

2.4 PROPOFOL EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Es bien sabido que el propofol promueve la activación de los receptores GABA- α para hiperpolarizar las membranas celulares. Funcionalmente, el propofol induce la pérdida de la conciencia al disminuir la actividad en distintas áreas cerebrales. El envejecimiento altera tanto la farmacodinamia y farmacocinética de propofol. Los cambios relacionados con la edad han sido encontrados en dosis de inducción e infusión. Con las dosis fijas establecidas en anestesia, los pacientes desarrollan patrones en el electroencefalograma que indican anestesia o sedación más profundas y por ende necesitaban menos propofol para el mantenimiento en estado estable de una etapa definida de hipnosis¹⁷.

La práctica sugiere que tendemos a sobre dosificar ancianos. La regla para la dosificación de propofol en ancianos es disminuir la dosis de inducción en un 25–50%. Se recomienda usar una dosis acumulativa de 1 - 1.5 mg /kg, administrando 20 mg cada 10 segundos para la inducción¹⁷.

3. DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista selectivo y potente del adrenergico receptor α -2 que se usa actualmente por presentar efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos. Se registró en EE. UU. a partir del año de 1999 con el nombre comercial Precedex. Al ser comercializada su uso en un principio se delimito para pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos. En 2008, se otorgó una indicación adicional en Estados Unidos, que permitió el uso de dexmedetomidina para

sedación de pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

Originalmente, solo se aprobó su administración por vía intravenosa (IV), sin embargo, se han estudiado distintas vías de administración, entre las cuales destacan por su interés clínico la peridural, intratecal, perineural, intraarticular, intranasal. Con la administración extravascular, se pueden evitar los niveles plasmáticos altos normalmente observados después de la administración intravenosa y por ende una menor incidencia en efectos adversos.

3.1 RECEPTORES α 2

Los receptores adrenérgicos α -2 (o adrenoreceptores) son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas-G excitables. Se conectan selectivamente a ligandos extracelulares los cuales pueden ser mediadores endógenos o moléculas exógenas como los fármacos; su mecanismo de acción se vincula al reducir la entrada de calcio en las terminales del nervio. El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres 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 aminoácidos de aproximadamente 70 a 75%¹⁸.

La activación alfa-2 adrenérgica constituye una parte esencial en la red intrínseca de control del dolor en el sistema nervioso central. Éste se encuentra densamente distribuido en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de los seres humanos y se cree que es el principal sitio de acción en el que se producen efectos analgésicos. Los receptores adrenérgicos involucrados en la analgesia son los tipos alfa-2a y alfa-2c, ambos con localización en las terminales nerviosas aferentes primarias de las fibras C y en algunas áreas de la médula espinal, tales como el asta dorsal superficial. La médula espinal contiene niveles insignificantes de receptores alfa-2b adrenérgicos, éstos parecen estar ubicados tanto a nivel presináptico, postsináptico y extrasináptico; se han encontrado en las plaquetas, hígado, páncreas, riñones y ojos. El agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpaticolisis, neuroprotección e inhibición de secreción de la insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera

la analgesia en el cordón espinal e induce la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial ¹⁸.

La sedación e hipnosis se originan gracias al efecto que ejercen en los receptores del locus ceruleus, al aumentar la liberación GABAérgica. También parecen inhibir el paso de calcio por los canales de calcio tipo L y P y facilitan el paso a través de los canales de calcio dependiente de voltaje y la analgesia a través de los receptores alfa-2 situados tanto en el locus ceruleus como en la médula espinal.

3.2 FORMULACION

Dexmedetomidina o 4-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, con fórmula molecular C₁₃H₁₆N₂, es el dextro-enantiómero de medetomidina, que se utiliza como sedante y analgésico en medicina veterinaria.

Nombre comercial: Krumnamina. El frasco ampula contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a 200 mcg de Dexmedetomidina Base. Excipientes: Cloruro de sodio 18 mg. Agua para inyección 2 mL. Cada mL contiene: Clorhidrato de Dexmedetomidina equivalente a 100 mcg de Dexmedetomidina base. Excipientes: Cloruro de Sodio 9 mg. Agua para inyección 1 mL. Esta formulación se encuentra libre de parabenos¹⁹.

3.3 FARMACOCINÉTICA

3.3.1 ABSORCIÓN

Aunque la dexmedetomidina solo está registrada para uso intravenoso se han investigado múltiples vías de administración. Después de la administración oral, se produce un amplio efecto de primer paso observado con una biodisponibilidad del 16%. La dexmedetomidina se absorbe bien por mucosa intranasal y bucal²⁰.

3.3.2 DISTRIBUCIÓN

La dexmedetomidina es un fármaco altamente unido a proteínas (94% a la albúmina y a la α 1-glicoproteína). Estudios de precomercialización con marcado radioactivo mostraron una distribución rápida y amplia en todo el cuerpo. En

estudios animales se descubrió que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria.

Utilizando un análisis con modelo no compartimental, la vida media de distribución de aproximadamente 6 min. Se descubrió que el volumen de distribución estaba relacionado con el peso, con un volumen de distribución en estado estable en voluntarios sanos de aproximadamente 1.31–2.46 L / kg²⁰.

3.3.3 METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Se elimina principalmente mediante biotransformación hepática. Menos del 1% se excreta sin cambios por vía renal (95%) y fecal (4%).

Metabolismo hepático: Fase 1 (60%): Hidroxilación mediada por el citocromo P450 (principalmente CYP2A6. Fase 2 (34%): glucuronidación directa por uridina 50-difosfo- glucuronosiltransferasa (UGT2B10, UGT1A4). Metabolitos: isómeros de N-glucurónido G-dex-1 (35%) y G-dex2 (6%), el O-glucurónido de N-metil dexmedetomidina hidroxilada (H-1) (21%) y el producto de oxidación de imidazol (H-3) (10%). estos metabolitos eran 100 veces menos potentes en el receptor α -2 por lo que son considerados inactivos.

El análisis no compartimental mostró que el aclaramiento de dexmedetomidina en voluntarios adultos sanos es aproximadamente de 0.6-0.7 L / min. Los valores varían de 0.51 a 0.89 l / min con el valor más alto encontrado en voluntarios con un peso corporal relativamente alto²⁰.

3.4 FARMACODINÁMIA

3.4.1 EFECTOS SEDANTES

La sedación con dexmedetomidina se asemeja al sueño natural e imita el sueño de recuperación que se observa después de la privación de este. Los efectos sedantes e hipnóticos de la dexmedetomidina están mediados por la activación de receptores α -2 pre y postsinápticos centrales, se cree que el efecto en el locus coeruleus influye en las vías endógenas que promueven el sueño. El efecto sedante de la dexmedetomidina es la concentración dependiente, con

concentraciones plasmáticas entre 0.2 y 0.3 ng/mL se obtiene una sedación leve y se cree que la sedación profunda con un estado donde no se puede despertar necesita concentraciones en plasma superiores a 1,9 ng/ml²⁰.

3.4.2 EFECTOS ANALGÉSICOS

Los efectos analgésicos se cree que están mediados por la unión de la molécula en los receptores α -2 de la médula espinal y a nivel central. La transmisión del dolor se suprime por hiperpolarización en neuronas de transmisión y reducción de la liberación de transmisores implicados como la sustancia P y el glutamato. Cuando se administra como agente único en voluntarios sanos, la dexmedetomidina en concentraciones de 1.23 ng/mL no proporcionar analgesia adecuada al calor o estímulos eléctricos. Los efectos analgésicos de la dexmedetomidina aún no están claramente establecidos, puede deberse en parte a la reducción ansiedad, aunque se describe un efecto ahorrador de opioides cuando se usa con técnicas de anestesia locorregional²⁰.

3.4.3 EFECTOS CARDIOVASCULARES

La administración de este fármaco produce un efecto hemodinámico bifásico típico caracterizado por hipotensión con concentraciones en plasma bajas e hipertensión a concentraciones plasmáticas más altas.

Una administración de bolo IV que produce una concentración en plasma da como resultado un aumento de la presión arterial (transitorio) combinado con una marcada disminución en la frecuencia cardíaca. Durante esta fase se ha observado un marcado aumento en la resistencia vascular sistémica. Se cree que esto se origina secundario a la activación del receptor α -2 pos sináptico en los músculos lisos vasculares, causando vasoconstricción periférica y, por lo tanto, hipertensión.

Después de unos minutos, cuando las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina disminuyen, la vasoconstricción se atenúa, secundaria a la activa los receptores α -2 presinápticos causando inhibición de la liberación catecolaminas resultando en una fase hipotensora.

Estudios en adultos sanos observaron un aumento en la presión arterial entre el 13–27% y mantenido durante un período de tiempo después de la dosis inicial. De igual forma se observa una reducción sostenida dosis dependiente en las catecolaminas circulantes (60–80%) causando hipotensión que acompañada con el efecto vagotónico contribuyen a la disminución de la tensión arterial. Los efectos hipertensivos superan los efectos hipotensores a concentraciones entre 1.9 y 3.2 ng/mL. Esto podría ser un factor limitante, especialmente en pacientes con problemas cardíacos conocidos, que puede depender de su frecuencia cardíaca para mantener su gasto cardíaco²⁰.

3.4.4 EFECTOS RESPIRATORIOS

Con concentraciones plasmáticas terapéuticas de hasta 2,4 ng/ml, se observa depresión respiratoria mínima con una preservación de la respuesta ventilatoria al CO₂. En un ensayo donde se utilizaron concentraciones plasmáticas supraterapéuticas (hasta 14,9 ng/ml) los voluntarios no se despertaban sin embargo el impulso respiratorio no se veía afectado, lo que provocaba solo un ligero aumento en los niveles de dióxido de carbono (3-4 mmHg)²⁰.

3.5 DOSIS

Se debe dosificar de acuerdo con el objetivo terapéutico. Se ha reportado que la dexmedetomidina se puede administrar por diversas vías como son: IV (intravenosa), IM (intramuscular), Neuroaxial: (Peridural y Subdural), SL (Sublingual), Oral. Adyuvante en Anestesia General: Reducción de los requerimientos de anestésicos y opioides. Estabilidad hemodinámica ante la intubación endotraqueal y perioperatoria. Reducción de la presión intraocular. Efecto simpaticolítico. Vía de Administración Intramuscular (IM): Dosis: 0.5-1.5 microgramos/kg-60 minutos antes de la inducción anestésica. Vía de Administración Intravenosa (IV): Dosis-Bolo de 0.3-0.7 microgramos/kg-10 a 15 minutos antes de la inducción anestésica. Dosis -Infusión IV (Intravenosa) Controlada por Objetivo (TCI)-iniciando 60 minutos previos a la cirugía y hasta 48 horas post-cirugía - Niveles Séricos de 0.45 nanogramos/ml. Dosis - Infusión IV (intravenosa) iniciando 20 minutos previos a la cirugía hasta 48 hrs. posteriores

(según respuesta simpaticolítica observada): inicial 1.2 mcg/minuto (por 20 minutos), ajustar a 0.8 mcg/minuto (por 40 minutos), ajustar a 0.35 mcg/minuto (por 4 horas), después 0.15 mcg/minuto (por el resto de tiempo considerado como adecuado, atendiendo también los medicamentos interactuantes y la estrategia terapéutica implementada). Adyuvante en Anestesia Neuroaxial: Se han reportado varios esquemas terapéuticos en diversos escenarios clínicos y también en combinación con diferentes fármacos, mencionándose: Dosis Peridurales de: 100 mcg; 50 a 75 mcg en asociación con opioides; 1 mcg/kg en asociación con lidocaína - con dosis subsecuentes de 0.5 mcg/kg adicionando solución fisiológica hasta un volumen de 10 ml. 2 mcg/kg en asociación con ropivacaína. Dosis intratecales de: 3 microgramos en asociación con bupivacaína hiperbárica. Ansiólisis - Sedación y Analgesia Perioperatoria: Dosis: Infusión IV (intravenosa): 0.4 microgramos/kg. 1 microgramo/kg. Dolor Postoperatorio: Dosis IV (intravenosas) 0.4 microgramos/kilogramo ¹⁹.

Las dosis antes mencionadas se estudiaron en poblaciones adultas con el fin de la adecuada titulación del fármaco para una persona ideal, sin embargo, estudios en adultos mayores establecen una disminución de la DE50 de hasta en un 33% para la población geriátrica en comparación con el del grupo de jóvenes. Se establece una dosis intravenosa óptima para conseguir un adecuado estado de sedación por vía intravenosa de 0.57 mcg/kg en la población general y de 0.38 mcg/kg en el grupo de edad avanzada²⁷.

3.6 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas medicamentosas y algunas de sus incidencias que han sido reportadas son: Cardiovasculares: Fibrilación Atrial (4%), Bradiarritmia (5-42%), Disrritmia Cardíaca, Hipertensión (12-13%), Hipotensión (25-54%), Bloqueo Sinusal, Taquicardia (2-5%), Hipertensión Transitoria. Gastrointestinales: Náuseas (3-11%), Xerostomía: (3-4%). Neurológicos: Mareos, Cefalea, Agitación. Psiquiátricos: Alteración del Estado Mental. Respiratorios: Apnea, Broncoespasmo, Disnea, Hipercapnia, Derrame Pleural (2%), Congestión

Pulmonar, Acidosis Respiratoria, Depresión Respiratoria (37%), Bradipnea (2%).
Otros: Síndrome de Abstinencia (5%), Fatiga, Fiebre (5%), Taquifilaxia¹⁹.

4. ESPACIO PERIDURAL

Se denomina de esta forma al espacio comprendido entre la duramadre espinal y el periostio espinal, que rodea las meninges y se extiende desde el foramen magno, donde la duramadre se fusiona con la base del cráneo, al hiato sacro. A nivel intracraneal no existe espacio peridural, ya que la duramadre y el periostio craneal están firmemente adheridos²¹.

4.1 ANATOMÍA DEL ESPACIO PERIDURAL

Límites: anterior: el ligamento longitudinal posterior; lateralmente, los pedículos y los forámenes intervertebrales, y posterior: el ligamento amarillo y la superficie anterior de la lámina.

El espacio peridural lumbar presenta 3 compartimientos: el compartimiento peridural posterior triangular, que contiene solo tejido graso, y dos compartimientos anterolaterales, que además de tejido graso contienen vasos sanguíneos y linfáticos y raíces nerviosas. Estos compartimientos están separados entre sí, circunferencial y longitudinalmente, por áreas donde la duramadre se junta con la pared del canal vertebral formando barreras que pueden influenciar la dispersión de las soluciones introducidas en el compartimiento peridural posterior. Son barreras fisiológicas con la duramadre ejerciendo mayor o menor presión sobre la pared del canal, dependiendo de la presión local del LCR que varía de acuerdo con la posición de la columna vertebral y con el nivel en que se hace la observación. Sin embargo, los compartimientos están libremente intercomunicados entre sí, ya que la duramadre no está adherida a la pared del canal.

El espacio peridural se comunica con el espacio paravertebral a través de los forámenes intervertebrales. Por ello es posible producir un bloqueo peridural con una inyección próxima al foramen intervertebral, o penetrar la duramadre en la región de los manguitos dúrales y producir un bloqueo subaracnoideo. El grado de

permeabilidad de los forámenes intervertebrales puede definir el grado de extensión del bloqueo peridural al determinar el pasaje de anestésico local al espacio paravertebral. Al avanzar la edad, el aumento de tejido areolar produce un cierre del foramen, lo que explica el menor requerimiento de anestésico local²¹.

4.2 FISIOLÓGÍA DEL ESPACIO PERIDURAL

El espacio peridural contiene grasa y vasos sanguíneos. La grasa es de aspecto gelatinoso a temperatura corporal y se encuentra fuertemente comprimida, su localización principal es bajo el ligamento amarillo y alrededor de los nervios, siendo escasa bajo las láminas óseas.

Se encuentra limitado por las fijaciones de la duramadre al tejido conectivo que recubre las vértebras, por lo que debe de ser considerado como un compartimiento cerrado. Inyecciones de soluciones radiopacas dentro del espacio peridural en cadáveres, revelan que solo el contenido administrado difunde de forma limitada lateralmente, incluso con la inyección de volúmenes altos.

Los posibles puntos de acción de los anestésicos locales y de los adyuvantes administrados dentro del espacio peridural incluyen los troncos de los nervios raquídeos de las raíces posteriores, las raíces medulares posteriores y anteriores, y la propia medula espinal.

Originalmente se creyó que la duramadre era impermeable a las soluciones de anestésicos locales y adyuvantes por lo que la anestesia peridural se equivalía a realizar bloqueo de múltiples nervios raquídeos. Estudios más recientes revelan que la difusión lateral es despreciable.

La propagación y difusión de soluciones anestésicas, así como de adyuvantes inyectados dentro del espacio epidural involucra la difusión en un primer punto a través de las membranas duramadre y aracnoides relativamente finas en las raíces medulares. En un segundo punto y posterior, también tenemos difusión atravesando la duramadre hasta el líquido cefalorraquídeo. Y como tercer punto la absorción sistémica paulatina por medio de la irrigación del espacio peridural, del fármaco en cuestión²¹.

4.3 FARMACOLOGÍA DE DEXMEDETOMIDINA CON VÍA DE ADMINISTRACIÓN PERIDURAL

La dexmedetomidina es un agente lipofílico, altamente selectivo de los receptores adrenérgicos α_2 en un rango de 1,600:230, que al ser administrado por vía epidural actúa como adyuvante en anestesia y analgesia regional²⁵.

Los estudios realizados demuestran que la región de la médula espinal con mayor concentración de receptores α_2 es la sacra y lumbar. En estas zonas el subtipo de receptor que más podemos encontrar (aproximadamente 80 a 90%) α_{2A} .

La unión de estos agonistas adrenérgicos α_2 , en centros corticales como el locus ceruleus, crea acciones analgésicas y sedantes dependientes de las dosis suministradas, logrando incluso implicaciones sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Debe tenerse siempre en cuenta, que el uso de dexmedetomidina por vía espinal generará analgesia cuya potencia y duración dependerá de la dosis de los fármacos que concomitantemente se inyecten, pero también, de manera dosis-dependiente, aparecerá sedación y efectos hemodinámicos. A nivel periférico su efecto analgésico principalmente esta principalmente mediado por la liberación de acetilcolina y óxido nítrico (NO), diversos estudios especifican que tras su administración por vía intratecal se ha demostrado que aumenta el grado de bloqueo motor y sensitivo con menor cantidad de fármacos²⁶.

Sumado a los efectos locales tras el paso del fármaco por las meninges a sistema nervioso, existe absorción sistémica por los plenos venosos y linfáticos localizados en el espacio peridural que la hace rápidamente distribuirse hacia el torrente sanguíneo²⁶.

4.4 EXPERIENCIA CON DEXMEDETOMIDINA PERIDURAL

Yazbek-Karam y González Mejía, encontraron que el uso de la dexmedetomidina por vía epidural o espinal como adyuvante en anestesia regional era capaz de producir ansiolisis y sedación al evaluar a sus pacientes con la escala de Ramsay y asignarles una puntuación de 3, posterior a los 10 minutos de su administración (González, 2005, 119)²⁸.

Asano y colaboradores, en su estudio, señalaron que la vía epidural es probablemente más aplicable que la espinal; estableciendo que la permeabilidad meníngea y el paso del fármaco gradual al SNC genera un efecto gradual de sedación y antinocicepción (Asano, 2009, 405)²⁹.

Mauro Vieira y colaboradores realizaron un estudio doble ciego, utilizaron dexmedetomidina a dosis de 2 mcg/kg más ropivacaína, utilizando la escala de Filos para valorar el grado de sedación concluyen que esta dosis produce analgesia y sedación (Vieira, 2009, 475)³⁰.

Fukushima y cols. realizaron un estudio con dexmedetomidina peridural, dosis de 1.5 mcg/kg en pacientes sometidas a histerectomía abdominal concluyendo que es adecuada para producir un estado de hipnosis y analgesia postoperatoria (Fukushima, 1997, 744)³¹.

Linde en su estudio, para anestesia peridural utiliza un dosis de 100 mcg y describe que dosis de 50 a 75 mcg adicionada de opioides mejoran la calidad de la anestesia y aumentan la analgesia postoperatoria (Linde, 2004, 2)³².

Saraiva y cols, verificaron el efecto sedativo de la dexmedetomidina mediante el uso del índice biespectral (BIS), a los 15 minutos de la administración epidural (Saraiva, 2008, 112)³³.

En México, Oriol Lopez y col. realizando un estudio en el Hospital Juárez de México identifican a la dexmedetomidina peridural a dosis de 1 mcg/kg como un adyuvante capaz de producir sedación (evaluada mediante la escala de Ramsay con un puntaje igual o mayor a 3) desde los 5 minutos de su administración (Oriol, 2008, 192)²⁵.

5. INDICE BIESPECTRAL (BIS®)

El sistema de monitorización basado en el índice biespectral (BIS®), se fundamenta en un análisis del registro electroencefalográfico obtenido por medio de un sensor que consta de cuatro electrodos que se adhieren en la región frontotemporal del paciente. El algoritmo BIS calcula un índice sobre una escala lineal de 0 a 100 (0 EEG isoelectrico-100 ausencia de efecto hipnótico). Representa una medida directa del estado cerebral, reflejo de las variaciones en la actividad eléctrica que se producen por la administración de medicamentos por lo que lo convierte en un método de monitoreo óptimo que muestra datos cuantitativos¹⁰.

Una evaluación cuantitativa y objetiva ofrece distintas ventajas en tiempo real de pacientes sedados sin la aplicación de estímulos externos⁹. La infrasedación produce estrés, ansiedad, agitación, desadaptación del paciente al acto médico-quirúrgico y supone un riesgo potencial de autoretirada de catéteres, drenajes, etc. Más frecuente que la infrasedación es la sobredosificación, con el riesgo de depresión respiratoria, hipoxia, hipercapnia y parada cardiorespiratoria¹⁰.

Se han elaborado más de 30 escalas subjetivas para evaluar el grado del nivel de conciencia. En diversos estudios se ha demostrado una correlación de alto grado entre monitoreo BIS y medición subjetiva. La valoración subjetiva presenta como principal desventaja el ser persona dependiente, además de requerir para su evaluación estímulo del paciente y la incapacidad de un monitoreo continuo²². Gracias al empleo de métodos objetivos de monitorización de la profundidad hipnótica basados en el electroencefalograma como el monitor BIS®, podemos medir la función cerebral de una manera cuantitativa, objetiva y fisiológica para asegurar los mejores cuidados evitando tanto la infrasedación como la sobredosificación¹⁰.

5.1 SEDACIÓN GUIADA POR BIS (BIS®)

Este índice puede fluctuar entre 100 (despierto) y 0 (actividad cerebral mínima). Los índices de 0-100 representan valores promedios de los últimos 15 a 30 segundos de señal que van siendo entregados en tiempo real (aproximadamente cada 1 seg). Los valores recomendados para una anestesia quirúrgica están entre 40 y 60, mientras que valores entre 65-85 se pueden ir correlacionando con distintos grados de sedación (imagen 1). Este monitor entrega además un índice de actividad electromiográfica (EMG) y de tasa de supresión del EEG²³.

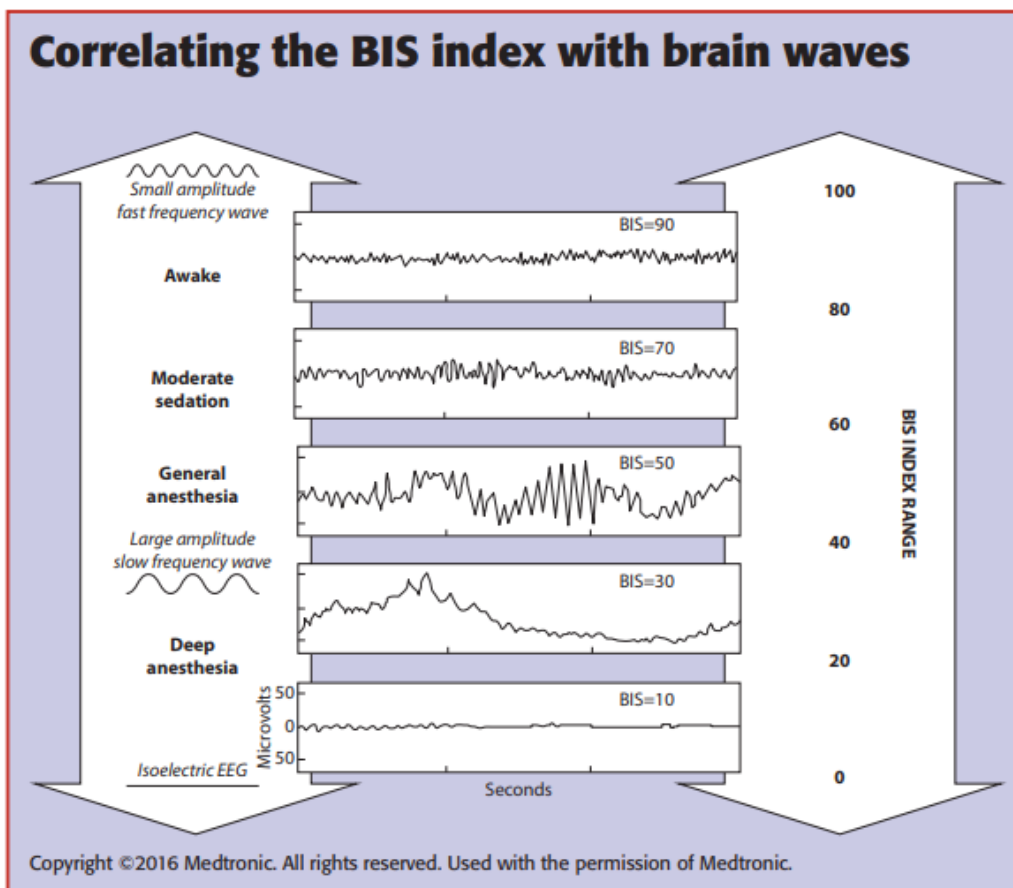


Imagen 1, fuente: Mitchell-Hines, T., Ellison, K., & Willis, S. (2016). Using bispectral index monitoring to gauge depth of sedation/analgesia. *Nursing*, 46(4), 60–63.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sedación transoperatoria es un componente importante durante la anestesia regional debido a que proporciona un adecuado estado de confort que reduce ansiedad, agitación y dolor trayendo consigo una mejora en la estabilidad hemodinámica transquirúrgica, disminuyendo el consumo de oxígeno y evitando picos hiperglucémicos.

En el centro médico ISSEMyM Ecatepec la sedación en el paciente geriátrico representa un desafío para el anesthesiólogo debido a los cambios fisiológicos que implica el envejecimiento y a la gama conocida de reacciones adversas de los anestésicos comúnmente ocupados en la práctica clínica como son hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y delirio posoperatorio.

La dexmedetomidina, dentro de los adyuvantes anestésicos, presenta el menor índice efectos adversos a nivel respiratorio y cognitivo²⁷. Esto lo vuelve un fármaco óptimo para obtener un adecuado estado sedación dentro de la población geriátrica con una tasa predecible de efectos adversos.

La facilidad para administración por diferentes vías y los parámetros farmacocinéticos que se derivan de las mismas han sido objeto de estudio a nivel mundial. Se ha demostrado que su administración peridural provoca un adecuado estado de sedación en la población, sin embargo, en dichos estudios no se presenta una distinción entre los grupos etarios estudiados.

Existen múltiples esquemas con dosis evaluadas a nivel peridural, como lo es la dosis de 1 mcg/kg²⁶, por otra parte, se ha establecido que la reducción de dosis desde un 30 a un 50% de los anestésicos utilizados en pacientes geriátricos evita la sobredosificación de este grupo etario con lo que una dosis de 0.7 mcg/kg de dexmedetomidina por vía peridural alcanzara el objetivo de este fármaco.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El número de anestias para procedimientos en abdomen bajo y miembros pélvicos que se registran en personas mayores de 65 años en el centro Médico ISSEMyM Ecatepec oscila entre 40 a 60 casos por mes haciendo que la selección de fármacos para mantener un adecuado estado de sedación sea cada vez más estricta con el fin de encontrar las medidas farmacológicas que tengan un mayor beneficio en esta población.

La dosis más utilizada de dexmedetomidina es de 1 mcg/kg²⁶ administrada por vía peridural en la población general es óptima para conseguir un adecuado estado de sedación desde los 5 minutos y con duración hasta 120 minutos; sin embargo, no se hace distinción entre grupos etarios y por ende no se realizan las consideraciones necesarias establecidas para dosificar a pacientes geriátricos secundaria a los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento.

Al contar con una afluencia elevada de pacientes geriátricos tratados en nuestro centro médico y con el fin de optimizar las dosis y disminuir tasa de sobredosificación del fármaco en la población geriátrica en el presente trabajo se pretende evaluar la administración de dexmedetomidina peridural en una comparativa de la dosis estándar versus una reducción 30% evaluando la eficacia para obtener un similar estado de sedación usando como instrumento la medición del índice biespectral.

PREGUNTA INVESTIGACIÓN.

¿Es la sedación con dexmedetomidina peridural a dosis de 0.7 mcg/kg igual de eficaz que a dosis de 1mcg/kg en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec?

HIPÓTESIS

La sedación transquirúrgica con dexmedetomidina peridural a dosis de 0.7 mcg/kg es igual de eficaz que a una dosis de 1mcg/kg, evaluada mediante índice biespectral, en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia de dexmedetomidina administrada por vía peridural a dosis de 0.7 mcg/kg peso real y de un 1mcg/kg peso real mediante índice biespectral, para obtener un adecuado estado de sedación transquirúrgica en adultos mayores en el centro médico ISSEMyM Ecatepec.

Objetivos específicos

- Evaluar el grado de sedación en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec, mediante índice biespectral, ocasionada al administrar dexmedetomidina peridural a dosis de 0.7 mcg/kg peso real.
- Evaluar el grado de sedación en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec, mediante índice biespectral, ocasionada al administrar dexmedetomidina peridural a dosis de 1 mcg/kg peso real.
- Determinar la eficacia del uso de la dexmedetomidina a dosis de 0.7 mcg/kg peso real vía peridural para producir sedación en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec
- Determinar la eficacia del uso de la dexmedetomidina a dosis de 1 mcg/kg peso real vía peridural para producir sedación en adultos mayores del centro médico ISSEMyM Ecatepec

MATERIAL Y MÉTODOS.

Universo del estudio.

Pacientes adultos mayores que son candidatos a técnica anestésica, tipo bloqueo peridural o mixto del centro médico ISSEMYM Ecatepec entre 01 de abril 2020 hasta 30 de julio del 2020.

Diseño del estudio.

Experimental, Comparativo, prospectivo, longitudinal-

Criterios del estudio

Criterios inclusión:

- Pacientes mayores 65 años.
- Pacientes ASA II, sin contraindicación para anestesia neuroaxial.
- Pacientes con cirugía programada.
- Pacientes que acepten participación en presente protocolo.

Criterios exclusión:

- Pacientes con patología de conducción cardiaca.
- Pacientes con antecedentes alérgicos a dexmedetomidina o a sus componentes.

Criterios de eliminación:

- Paciente en quien después de dos intentos de anestesia neuroaxial, no se consiga instalación de bloqueo.
- Punción advertida de duramadre
- Paciente a quien por necesidad quirúrgica, se necesite cambio a anestesia general.
- Paciente con complicación transoperatoria (Sangrado importante, bradicardia e hipotensión refractaria, descompensación metabólica)
- Paciente cuya cirugía sea mayor a 3 horas.
- Paciente quien haya requerido algún otro fármaco para sedación.

- Pacientes que rechacen participación en presente protocolo

Descripción de las variables.

- Variable independiente: dosis de dexmedetomidina
- Variable dependiente: grado de sedación cuantificado con ayuda del índice biespectral (BIS®).

Clasificación por su naturaleza y escala de medición:

Concepto	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Naturaleza de medición
Grado de sedación transquirúrgica	Cuantificación del nivel de hipnosis. No cuenta con unidades, se interpreta por intervalos. Valores: >80: Despierto 80-60: Sedación 60-40: Plano anestesia general <40: Supresión	Valor de índice biespectral (BIS®)	Cualitativa	Intervalo Ordinal
Dosis de dexmedetomidina	Grupos independientes, con dosis establecidas.	Sin dosis 1 mcg/kg 0.7 mcg/kg	Cuantitativa	Continua

Tamaño de la muestra.

Muestra de 30 pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

Dada la modalidad del estudio de investigación clínica se decidió un muestreo por conveniencia del investigador con un número limitado ante la contingencia por COVID-19 durante el presente año de realización.

Distribución de la muestra.

Mediante una distribución con números aleatorios en Excel, se asignará el grupo al que pertenecerán cada uno de los pacientes.

Cada grupo se conforma de 10 integrantes, para una muestra total de 30 voluntarios.

Grupo 1: Asignado como grupo control; a este grupo no se le asignará dosis del fármaco en cuestión.

Grupo 2: Asignado para la dosis estándar; a este grupo se le administrará dosis de 1 mcg/kg peso real por vía peridural.

Grupo 3: Asignado para la dosis de estudio; a este grupo se le administrará dosis de 0.7 mcg/kg peso real por vía peridural.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico con el programa SPSS versión 26, y se aplicará prueba de normalidad de Shapiro Wilk y una vez comprobada la distribución se procederá a realizar una prueba ANOVA.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.

Al inicio del estudio y con ayuda del programa Excel para generar número aleatorios, se asignaron las dosis correspondientes a los 30 pacientes que se incluyeron dentro del estudio en base a su lugar al momento de la llegada a este.

Cuando estuvieron en el quirófano y al detectar a algún paciente candidato a bloqueo peridural o mixto, se procedió a evaluar si cumplían con los criterios de inclusión para nuestro estudio.

Posterior a resultar viable su inclusión, se informaba al paciente sobre el presente trabajo y se invitaba a participar en él, solo a los que aceptaran se pedía firma de consentimiento informado por paciente y familiar.

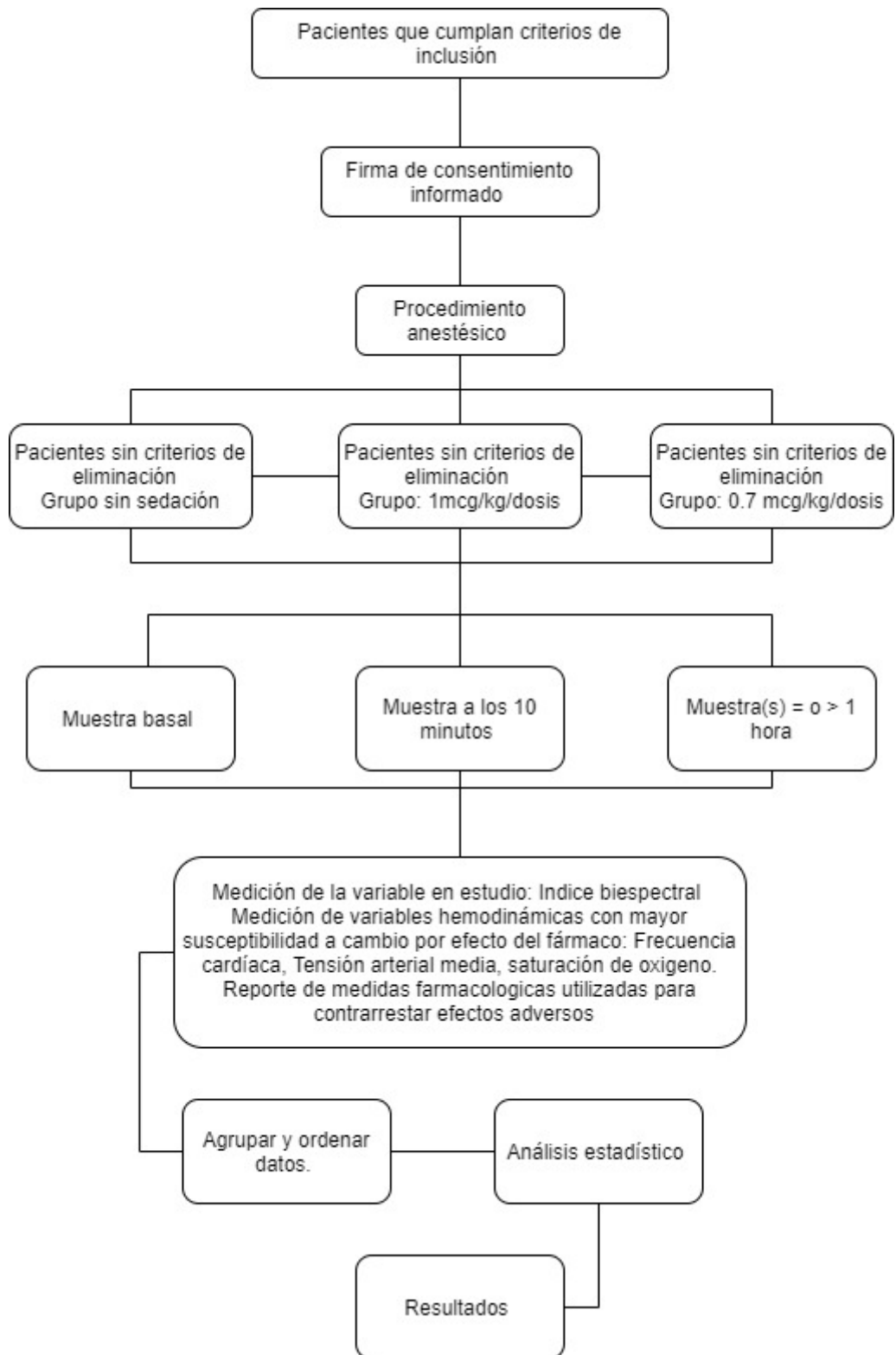
Una vez firmado consentimiento se consultó la tabla previamente elaborada con 30 pacientes para asignar la dosis correspondiente dependiendo del lugar que ocupó al ser incluido en el ensayo.

Cuando el candidato pasó a quirófano, se monitorizó y posterior a las medidas propias en cada sala para prevención de bloqueo simpático, se pidió que se colocara en decúbito lateral de lado a convenir, se exploró la región lumbar y una vez identificado el espacio elegido se procedió a instalar bloqueo peridural o mixto bajo técnica estéril con el siguiente método: posterior a lavado quirúrgico de manos, vestirse con bata quirúrgica estéril y calzar guante estéril, a realizó antisepsia de región lumbar, se delimitó el espacio convenido y se infiltró con lidocaína simple piel y tejido celular subcutáneo, la dosis total de lidocaína elegida individualmente nunca superó un máximo de $3\text{mg} \cdot \text{kg}$ peso real subcutáneo, se introdujo aguja Touhy hasta ligamento amarillo y se realizaba prueba de pérdida de resistencia hasta dar positiva. En el caso de una técnica peridural se administró la dosis en cuestión de dexmedetomidina junto con el anestésico local

(Bupivacaina isobárica $1.5-2\text{mg} \cdot \text{kg}$ peso real) por la aguja o catéter dependiendo de la necesidad y habilidad del operador. En el caso de tratarse de una técnica mixta, posterior a la colocación de la dosis subaracnoidea de anestésico local (Bupivacaina pesada $100-200\text{mcg} \cdot \text{kg}$ peso real), colocación de catéter, retiro de aguja y fijación de este en piel, se administró dosis prueba para identificar adecuada permeabilidad y colocación de catéter, posterior se administró dosis de dexmedetomidina en un volumen total de 3ml por catéter, utilizando como diluyente solución de cloruro de sodio al 0.9%. Se colocó al paciente siempre en posición a convenir para cirugía y se colocó monitoreo cerebral.

Se mantuvo monitoreo cerebral durante transquirúrgico mientras se llenó formato de recolección de datos posterior a los 10 y 60 minutos de colocar la dosis asignada por vía peridural.

Una vez obtenidos todos nuestros datos de los 30 pacientes, se ingresaron los valores a sistema SPSS para su análisis estadístico.



IMPLICACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio clínico en seres humano clasificado con riesgo mayor que el mínimo conforme a la sección III, Artículo 17 del capítulo I, Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia para investigación de la Salud, actualmente vigente en nuestro país, el protocolo de investigación se sometió a la autorización por el comité de ética e investigación del centro médico ISSEMYM Ecatepec tal como establecen los estándares éticos y científicos para llevar a cabo una investigación biomédica en humanos que han sido desarrollados y establecidos de acuerdo a las guías internacionales incluyendo la Declaración de Helsinki, las guías éticas Internacionales para investigación Biomédicas que involucra a Humanos del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y de la Organización Mundial de la Salud y las guías de buena práctica clínica del ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals For Human Use).

El cumplimiento de lo estipulado por los documentos antes mencionados garantiza que se promueva dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación, además asegura que los resultados en las investigaciones sean creíbles.

Se realizó la sesión con el Comité de Ética e investigación del centro médico ISSEMYM Ecatepec, y posterior a la aprobación del protocolo y la verificación de la fiabilidad del consentimiento informado elaborado para este proyecto, comenzó la selección de candidatos. Se informó a cada paciente sobre el principal objetivo del estudio y efectos adversos relacionados con la dexmedetomidina administrada por vía peridural. Al aceptar la inclusión, se realiza firma de consentimiento informado por paciente y familiar. Posterior a ello comienza el ensayo clínico.

DETERMINACIÓN DE RECURSOS.

Para el presente trabajo se requirieron los siguientes recursos materiales:

- 60 de hojas blancas.....100.00 pesos mexicanos
- Dos lápices.....20.00 pesos mexicanos
- Computadora.....propiedad del investigador
- Impresora.....propiedad del investigador
- Bloqueos peridurales 20 (Raquimix)proporcionados por instituto
- Batas estériles desechables o tela 20proporcionado por instituto
- Pares de guates estériles 20.....proporcionados por instituto
- Sensores para BIS 20.....proporcionados por instituto
- Monitor BISproporcionado por instituto
- Dexmedetomidina ampula/frasco 100 mg/ml, 20 frascos.. proporcionados por instituto

Para el presente trabajo también se utilizaron recursos humanos:

- Investigador
- Médicos residentes anestesiología correspondientes a cada sala

El presente estudio tuvo un costo total de 120.00 pesos mexicanos ya que el resto de los insumos fueron proporcionados por el instituto.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

MES	ACTIVIDAD
MARZO	Elaboración, presentación y autorización del protocolo
ABRIL	Selección de pacientes y aplicación de protocolo en cuestión Vaciado de resultados en programa estadístico
MAYO	Selección de pacientes y aplicación de protocolo en cuestión Vaciado de resultados en programa estadístico
JUNIO	Selección de pacientes y aplicación de protocolo en cuestión Vaciado de resultados en programa estadístico
JULIO	Selección de pacientes y aplicación de protocolo en cuestión Vaciado de resultados en programa estadístico
AGOSTO	Análisis estadístico, redacción de resultados y conclusiones.
SEPTIEMBRE	Presentación y discusión de resultados.
OCTUBRE	Presentación y discusión de resultados.
NOVIEMBRE	Entrega de trabajo concluido

RESULTADOS

Se estudiaron en total a 30 pacientes mayores a 65 años; 16 hombres (53.3%) y 14 mujeres (46.6%). Con una selección aleatoria para cada paciente se realizaron 3 grupos de trabajo, cada uno con 10 pacientes, la distribución de estos se puede observar en la tabla 1 y se esquematiza en el grafico 1 y 2.

CARACTERISTICAS		Control	Dosis: 1 mcg/kg	Dosis: 0.75 mcg/kg	Total
Sexo	Hombres	7	4	5	16 (53.3%)
	Mujeres	3	6	5	14 (46.6%)
Peso	< 50 Kg	1	0	2	3 (10%)
	51-60 kg	0	1	2	3 (10%)
	61-70 kg	2	4	5	11 (36.6%)
	71-80 kg	7	4	1	12 (40%)
	81- 90 kg	0	1	0	1 (3.3%)

Gráfico 1.

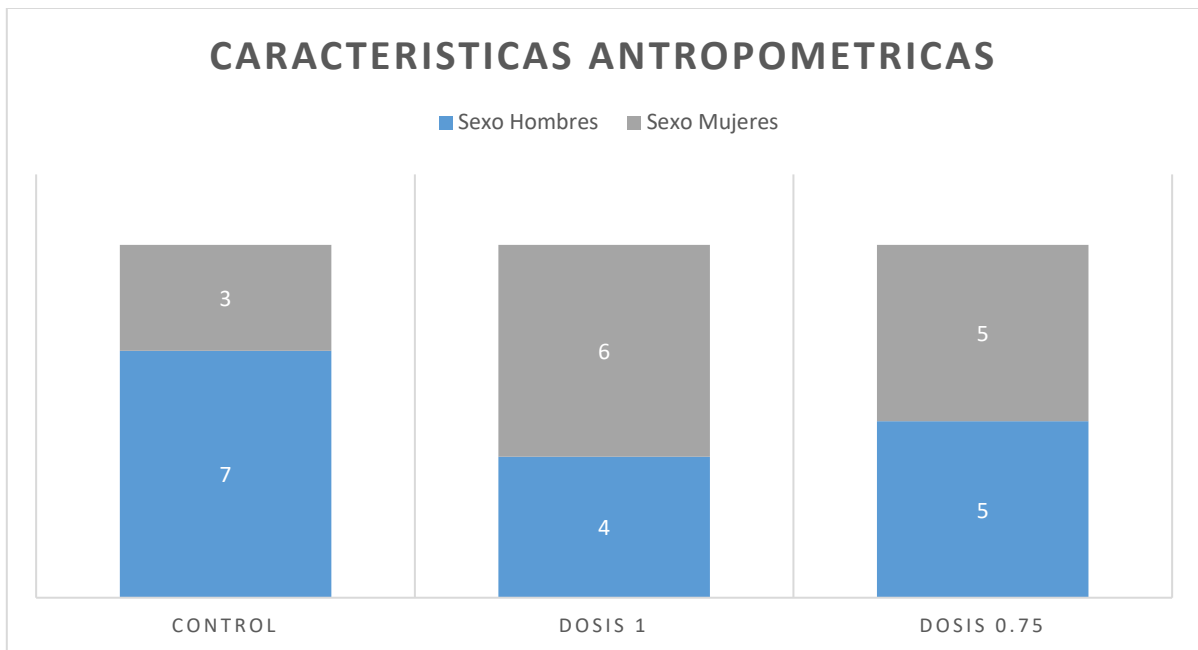
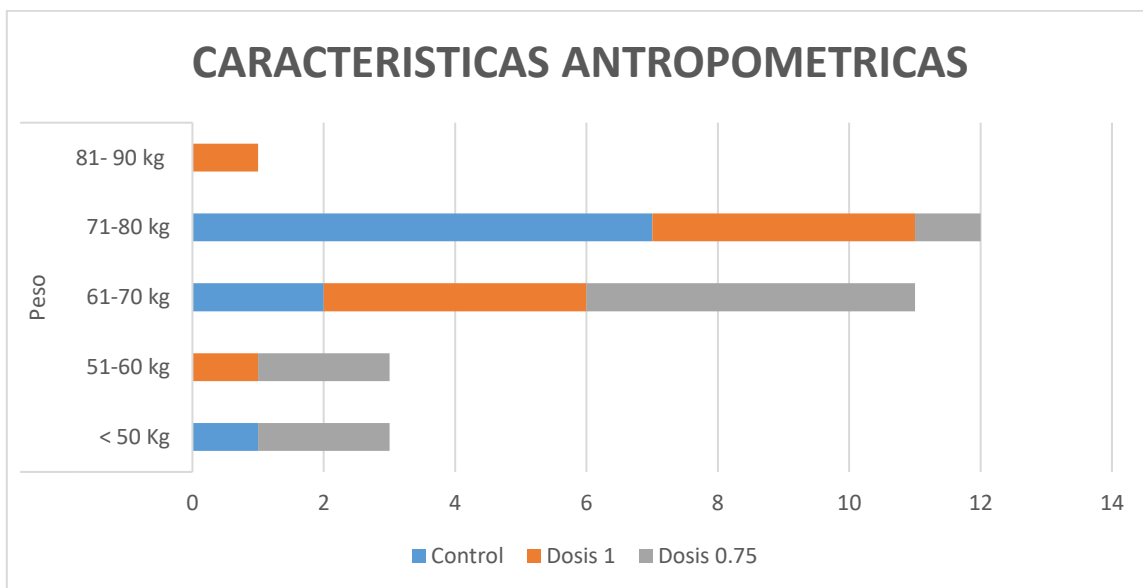


Gráfico 2.



Se tomó en cuenta el periodo de tiempo de registro para realizar las agrupaciones de las variables. Se utilizarán tres tiempos a conveniencia del estudio debido a que la mínima estancia en el quirófano para todos los pacientes estudiados fue de 60 minutos.

En la tabla 2, se agruparon los valores de BIS, antes de la administración del fármaco, ubicando a nuestros tres grupos en un BIS correspondiente a un estado de despierto. Previo al inicio de la anestesia no se tomaron medidas farmacológicas/no farmacológicas para corregir alguna alteración en nuestros grupos.

Tabla 2. Medición Basal. VALOR DEL BIS			
Valor del BIS/Grupo	Control (n=10)	1 mcg/kg (n=10)	0.75 mcg/kg
Despierto (>80)	10	10	10

En la tabla 3, podemos observar la distribución de los valores correspondientes en la primera medición del BIS posterior a 10 minutos de la administración del fármaco. Ninguno de los sujetos de estudio presentó BIS menores a 40 puntos.

Tabla 3. Medición a los 10 minutos. VALOR DEL BIS			
Valor del BIS/Grupo	Control (n=10)	1 mcg/kg (n=10)	0.75 mcg/kg (n=10)
Despierto (>80)	10	0	2
Sedación o plano anestésico (80-40)	0	10	8

En la tabla 4 y 5, se reporta el número de efectos adversos y medidas tomadas a los 10 minutos por grupo. Se debe aclarar que los efectos adversos que se presentan en este tiempo son los atribuidos a nuestro fármaco en estudio quedando fuera las medidas farmacológicas previamente utilizadas para contrarrestar los efectos del anestésico local a nivel neuroaxial.

Tabla 4. Efectos adversos a los 10 minutos.			
Efecto / dosis fármaco	Control (n=10)	1 mcg/kg (n=10)	0.75 mcg/kg (n=10)
Desaturación	0	0	0
Bradycardia	0	6	2
Hipotensión	0	2	1

Tabla 5. Medidas farmacológicas/no farmacológicas a los 10 minutos			
Efecto / dosis fármaco	Control	1 mcg/kg	0.75 mcg/kg
Presión positiva (por SatO2 <80%)	0	0	0
Anticolinérgico (Atropina)	0	5	1
Vasopresor (Efedrina)	0	2	1

En la tabla 6 se coloca la medición del BIS a los 60 minutos posterior a la administración del fármaco. Ningún paciente presenta un BIS inferior a 40 puntos.

Tabla 6. Medición a los 60 minutos. VALOR DEL BIS			
Valor del BIS/Grupo	Control	1 mcg/kg	0.75 mcg/kg
Despierto (>80)	10	0	2
Sedación o plano anestésico (80-40)	0	10	8

En las tablas 7 y 8 se reporta el número de efectos adversos y medidas tomadas a los 60 minutos por grupo. Se debe aclarar que los efectos adversos que se presentan en este tiempo son únicamente los atribuidos a nuestro medicamento en estudio.

Tabla 7. Efectos adversos presentes a los 60 minutos			
Efecto / dosis fármaco	Control	1 mcg/kg	0.75 mcg/kg
Desaturación	0	0	0
Bradycardia	0	3	1
Hipotensión	0	0	0

Tabla 8. Medidas farmacológicas/no farmacológicas a los 60 minutos			
Efecto / dosis fármaco	Control	1 mcg/kg	0.75 mcg/kg
Presión positiva (por SatO2 <80%)	0	0	0
Anticolinérgico (Atropina)	0	2	0
Vasopresor (Efedrina)	0	0	0

Al mismo tiempo que se realizan las anteriores agrupaciones de datos para observar las tendencias, se analiza con ayuda de nuestro programa estadístico cada uno de nuestros grupos en las distintas mediciones del tiempo.

Para el grupo control el valor basal mínimo del BIS al entrar a quirófano fue de 86 puntos, el valor máximo del grupo de 97 puntos, con una mediana de 86 puntos y una media de 92.3 puntos.

Para el grupo seleccionado para la dosis de 1 mcg/kg, al entrar a quirófano, el valor basal mínimo del BIS fue de 89 puntos, el valor máximo de 94 puntos con una mediana de 92 puntos y una media de 91.6 puntos.

El grupo asignado para la dosis de 0.7 mcg/kg presentó BIS basal, al entrar a quirófano mínimo de 89 puntos y un BIS máximo de 94 puntos, con una mediana de 90 puntos y una media de 90.7 puntos.

La primera medición se realiza a los 10 minutos posteriores a la administración del fármaco en los grupos de estudio. Los resultados del BIS obtenidos en nuestro grupo sin medicación tienen un valor mínimo de 86 puntos y un valor máximo de 97 puntos, con una mediana de 92 puntos y una media de 92.3 puntos.

Para nuestro grupo con dosis de 1 mcg/kg el valor mínimo registrado por el BIS es de 43 puntos y el máximo de 59 puntos, con una mediana de 53.5 puntos y una media de 51.6 puntos.

En nuestro tercer grupo estudio, con dosis de 0.7 mcg/kg, el valor mínimo reportado por el BIS es de 44 puntos y el valor máximo de 84 puntos con una mediana de 57.5 puntos y una media de 62.2 puntos.

La segunda y última medición que comentar, se realiza a los 60 minutos posteriores a la administración del fármaco en los grupos de estudio. Los resultados del BIS obtenidos en nuestro grupo sin medicación tienen un valor mínimo de 89 puntos y un valor máximo de 95 puntos, con una mediana de 90.5 puntos y una media de 91.4 puntos. Para nuestro grupo con dosis de 1 mcg/kg el valor mínimo registrado por el BIS es de 43 puntos y el máximo de 59 puntos, con una mediana de 55.5 puntos y una media de 53.9 puntos. En nuestro grupo estudio de 0.7 mcg/kg el valor mínimo reportado por el BIS es de 50 puntos y el valor máximo de 84 puntos con una mediana de 59.5 puntos y una media de 62.5 puntos.

Con estos datos se realizó una prueba ANOVA donde se obtiene una $p < 0.0001$ arrojando una diferencia significativa entre nuestros distintos grupos por lo que

someten los datos a un test de Turkey para evaluar múltiples comparaciones entre los ellos.

Con ayuda de esta prueba estadística se permite encontrar diferencias estadísticas significativas y no significativas dentro de los 3 grupos, no solo comparándolos entre ellos en el mismo tiempo de medición, si no permitiendo la comparación de la evolución del efecto a través del tiempo al realizar la comparación con su medición basal.

Al momento de la entrada a quirófano y previo a la administración del fármaco, se corrobora que no existe diferencia dentro de nuestros tres el grupos (medición basal), al presentar una $p < 0.05$ en las comparaciones de estos grupos.

Se realiza una nueva comparación de los datos a los 10 minutos (Tiempo 1) posterior a la administración del fármaco. En esta ocasión se decide evaluar la respuesta del fármaco haciendo la comparación basal con la comparación al tiempo 1. Se observa diferencia significativa ($p < 0.05$) para los grupos con dosis de 1 mcg y 0.7 mcg. No se observa diferencia estadística entre el grupo sin sedación.

La siguiente comparación se realizó a los 10 minutos entre los grupos de estudio. Se corrobora con una $p < 0.05$ con significancia estadística entre nuestro grupo control en comparación con nuestros grupos de estudio. Sin embargo al realizar la comparación entre nuestro grupo con dosis de 1mcg/kg y 0.7 mcg/kg, se observa una $p < 0.5$, obteniendo una diferencia estadística entre nuestros dos grupos con efecto farmacológico.

La nueva comparación de los datos es a los 60 minutos (Tiempo 2) posterior a la administración del fármaco. En esta ocasión se decide evaluar la respuesta del fármaco haciendo la comparación basal con la comparación al tiempo 2. Se observa diferencia significativa ($p < 0.05$) para los grupos con dosis de 1 mcg y 0.7 mcg. No se observa diferencia estadística entre el grupo sin sedación.

La siguiente comparación se realiza a los 60 minutos entre los grupos de estudio. Se corrobora con una $p < 0.05$ con significancia estadística entre nuestro grupo control en comparación con nuestros grupos de estudio a este tiempo. De igual

forma no se observa diferencia estadística entre nuestro grupo con dosis de 1 mcg/kg y el grupo de 0.7 mcg/kg al tiempo 2.

Por último y para finalizar el estudio se decidió realiza una última comparación entre nuestra dosis de 0.7 mcg/kg a los 10 y 60 minutos obteniendo una $p > 0.5$ (> 0.999), lo cual no tuvo significancia estadística.

La tendencia y agrupación de los resultados antes comentados se observa en la tabla 9.

	Control (n=10)	1 mcg/kg (n=10)	0.75 mcg/kg (n=10)
BASAL	92.3 ± 3.093	91.6 ± 1.578	90.7 ± 1.767
Media ± DE (IC 95%)	(90.09-94.51)	(90.47- 92.73)	(89.44 - 91.96)
10 MINUTOS	92.3 ± 3.093	51.6 ± 5.77	62.2 ± 14.91
Media ± DE (IC 95%)	(90.09-94.51)	(47.47-55.73)	(51.54-72.86)
60 MINUTOS	91.4 ± 2.221	53.9 ± 5.685	62.5 ± 12.63
Media ± DE (IC 95%)	(89.81-92.99)	(49.83-57.97)	(53.46-71.54)

Así mismo, con ayuda de un mismo grafico de bigotes donde se representaron los valores de la tabla 9, se ejemplifican las múltiples comparaciones realizadas y los valores de p resultantes del test de Turkey's.

En el grafico 3, se colocan los valores de p resultado de la comparación de nuestros 3 grupos en un mismo tiempo.

En el grafico 4, se colocan los valores de p resultado de la comparación de cada uno de nuestros grupos, con su basal, en los dos tiempos donde se realiza medición del BIS.

Grafico 3.

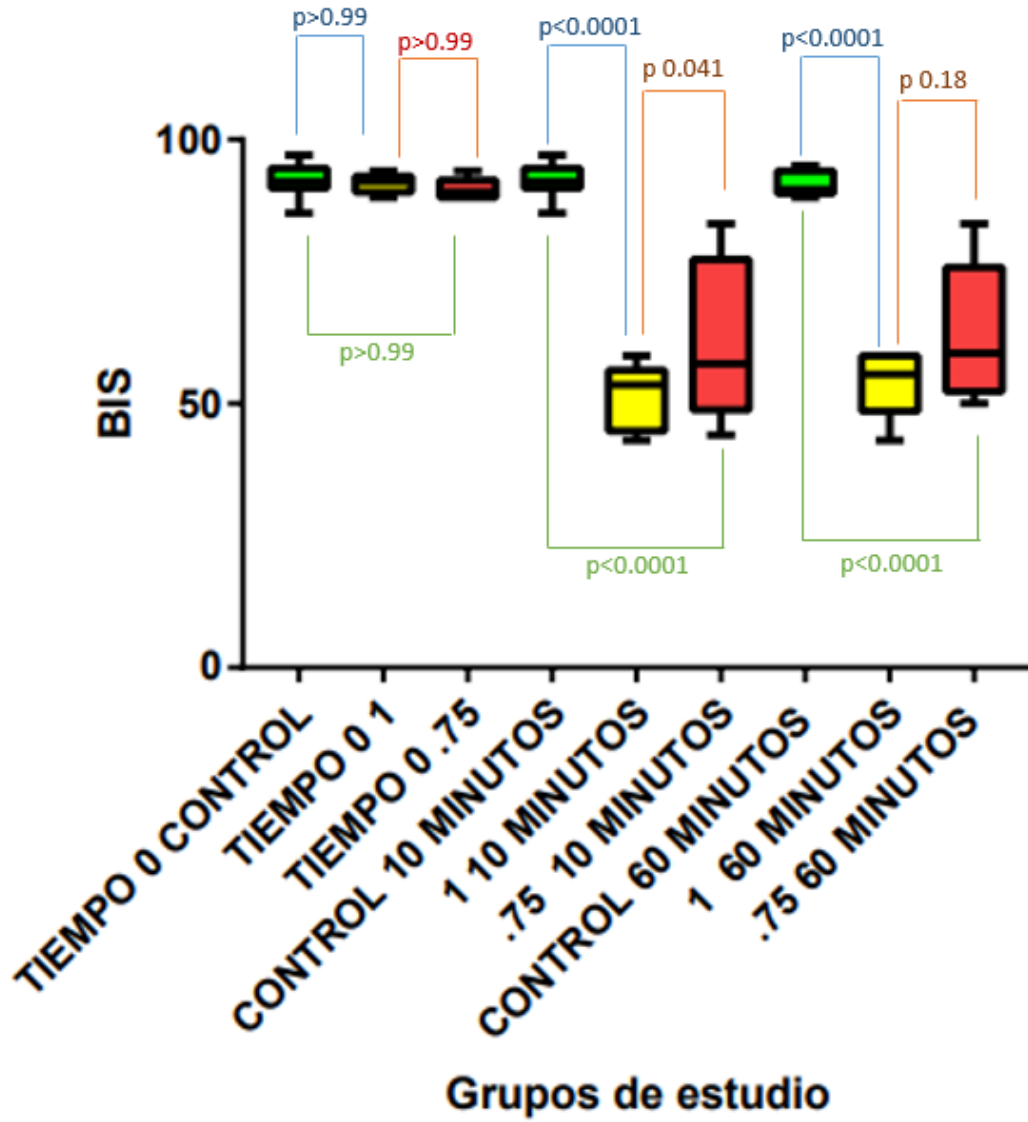
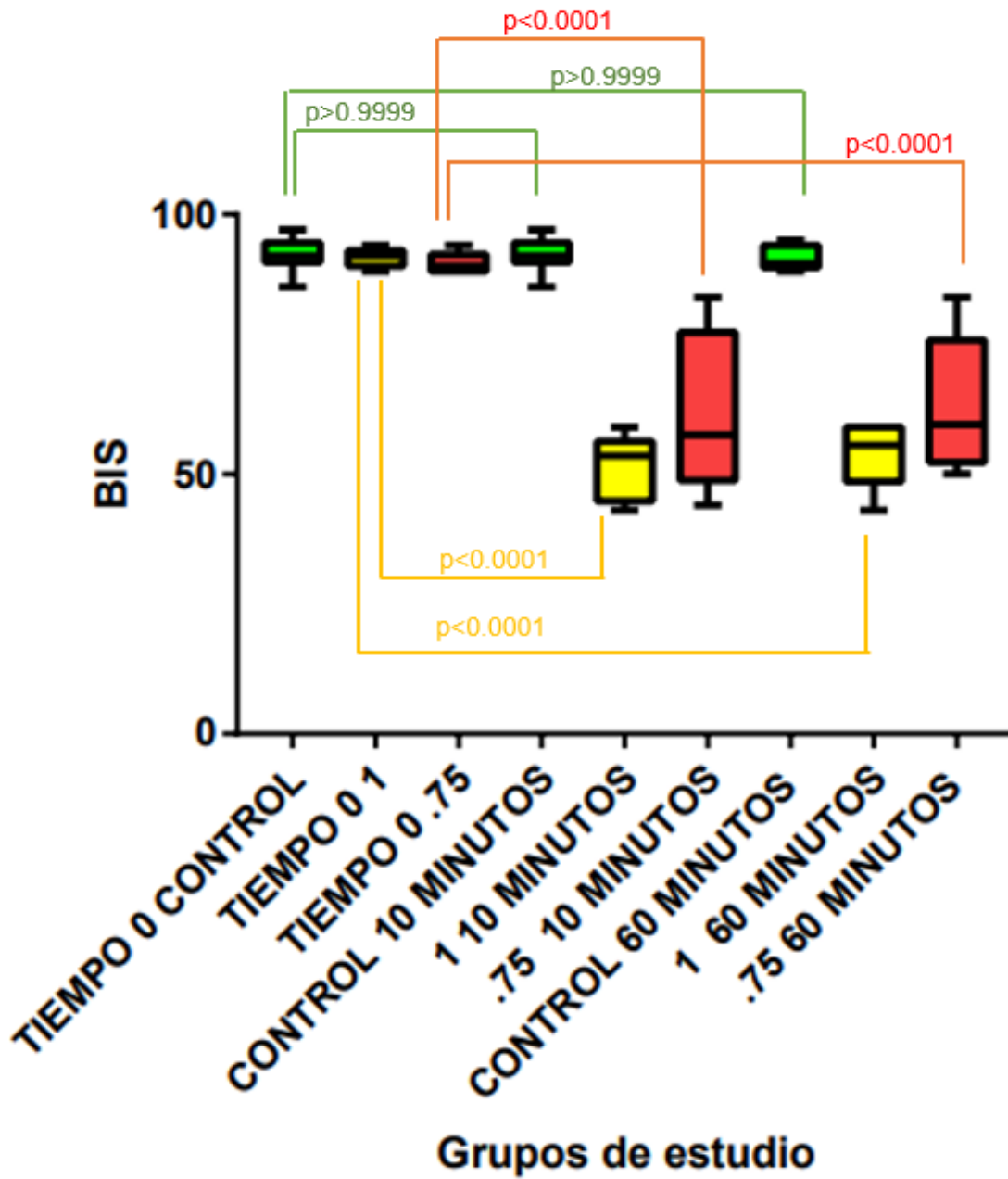


Grafico 4.



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La dexmedetomidina administrada por vía epidural se vuelve un agente altamente selectivo de los 3 subtipos de receptores adrenérgicos α_2 (especialmente α_{2A}). Al unirse a estos receptores tanto en medula como en sitios cerebral se convierte en un adyuvante eficaz capaz de producir sedación y analgesia a partir de 10 minutos posteriores a su administración.

Oriol López²⁵ y cols, en su estudio realizado en el hospital Juárez de México demuestran, mediante una medición subjetiva, la efectividad en un 90% del uso de dexmedetomidina peridural a dosis de 1mcg/kg/dosis para la obtención de un adecuado estado de sedación y analgesia en pacientes sometidos a cirugía abdominal y de miembros inferiores.

Para este estudio dentro de sus datos antropométricos no se hace distinción de grupos etarios, por lo que, basándonos en múltiples revisiones y en una especial alusión a lo estudiado por C. Wang²⁷, se decidió correr un estudio donde se compara la efectividad para producir sedación con dosis menores a las establecidas de dexmedetomidina, al utilizarla por vía peridural, utilizando como herramienta el índice biespectral para titular el grado de sedación.

En una primera revisión de los resultados obtenidos en nuestro centro médico, identificamos que el 100% de los pacientes pertenecientes al grupo con dosis administrada de 1 mcg/kg presentan una respuesta de hipnosis desde los 5 minutos. Este valor es superior a lo reportado por Oriol Lopez²⁵, en su estudio. Sin embargo, y al realizar una comparativa de sus resultados con nuestro grupo al que se administra 0.7 mcg/kg de dosis, se observa una respuesta en el 80% de los voluntarios, lo cual se encuentra por abajo del porcentaje de respuesta en el estudio de Oriol Lopez²⁵.

Por consiguiente, se decide realiza una evaluación individual de los grupos entre ellos, para demostrar presencia o ausencia de algún estado de hipnosis.

Utilizando nuestra prueba de múltiples comparaciones, se identifica en primera instancia que nuestros grupos no presentan diferencias estadísticas en cuanto al BIS basal al hacer comparaciones entre ellos, por lo que tenemos un grupo homogéneo y sin presencia de efecto sedativo al inicio. Al correr nuestro estudio nuestro grupo sin efecto del fármaco continúa sin diferencia estadística a los 10 y 60 minutos infiriendo que este grupo continúa con estado de despierto durante el estudio.

Al mismo tiempo y para corroborar la presencia de un estado de hipnosis en nuestros grupos se hacen nuevas comparaciones entre el grupo sin efecto del fármaco a los 10 y 60 minutos con nuestros grupos estudio evidenciando para ambos grupos una diferencia estadística, así mismo, cada grupo con dosis de 1 y 0.7 se compara con su estado basal encontrando diferencia estadística. Se concluye al presentar diferencia estadística que ambos presentan un estado de sedación posterior a la administración y latencia del fármaco en estudio a los dos tiempos de estudio

Al realizar la comparativa entre nuestros grupos con dosis administrada de 1mcg/kg y 0.7 mcg/kg se identifica que a los 10 minutos, hay diferencia estadística entre ellos, por lo que para esta medición, el estado de hipnosis es diferente, sin embargo al presentar diferencia con nuestro grupo sin sedación, se infiere que tenemos un estado de hipnosis en ambos, diferente en profundidad. Para la medición a los 60 minutos no existe diferencia estadística entre nuestros grupos con dosis de 1 y 0.7 mcg/kg infiriendo que, para este tiempo, la sedación obtenida resulta estadísticamente similar en ambas dosis.

Se cumple la hipótesis planteada al principio de nuestra tesis, identificando a la dexmedetomidina por vía peridural como un fármaco capaz de producir sedación a una dosis ajustada al peso de 0.7mcg/kg para pacientes geriátricos en el centro médico ISSEMyM Ecatepec.

Aunado a esto y pensando en un mayor alcance para nuestro estudio, en un futuro se debería relacionar si la aparición de efectos adversos con una dosis ajustada del fármaco se presenta en la misma frecuencia que con la dosis estándar.

Durante la realización de este y secundario a la pandemia generada por el COVID-19, se presenta una gran limitante con el número de personas sometidas al estudio, sin embargo, dicha limitante no genero problema para el análisis estadístico.

CONCLUSIÓN

La dosis reportada en la literatura de dexmedetomidina peridural de 1 mcg/kg es capaz de producir un adecuado estado de sedación en el 100% de los pacientes estudiados al causar valores de BIS inferiores a 80 puntos.

Se produce hipnosis con dexmedetomidina peridural en personas mayores con una dosis ajustada de 0.7 mcg/kg.

La sedación transquirúrgica con dexmedetomidina peridural en adultos mayores bajo anestesia regional en centro médico ISSEMyM Ecatepec es igual de eficaz en dosis de 1 mcg/kg y 0.7 mcg/ kg a los 60 minutos.

PERSPECTIVAS A FUTURO

Aunado con identificar un adecuado estado de sedación se observa una tendencia disminuida de los efectos secundarios del fármaco y uso de medicamentos para contrarrestarlos con nuestra dosis experimental, estudios a futuro deberán realizar pruebas y estudios específicos para evaluar la eficiencia de esta dosis del fármaco con un grupo más grande.

REFERENCIAS

1. Salech, M. F., et al. (2012), Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, *Rev. Med. Clin. Condes*, 23(1) 19-29.
2. Benavides, C. A. (2016), Anaesthesia and the elderly patient, seeking better neurological outcomes, *Rev Colombian Anesthesiologia*, 44(1):128–133.
3. Sinziana A., et al., Preventing delirium: beyond dexmedetomidina, *Rev The Lancet*, 2017, 389 (1): 1009
4. Guenther, U., & Radtke, F. M. (2011). Delirium in the postanaesthesia period. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 24(6), 670–675.
5. Barash Paul G, Anestesia Clínica, Ed. Wolters Kluter, Octava edición, Philladelphia, 2017. Pp: 1453-1463
6. McDaniel, M., & Brudney, C. (2012). Postoperative delirium. *Current Opinion in Critical Care*, 18(4), 372–376.
7. Grape, S., Ravussin, P., Rossi, A., Kern, C., & Steiner, L. A. (2012). Postoperative cognitive dysfunction. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2(3), 98–103.
8. Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., Dede, D. E., van der Aa, M. T., Heilman, K. M., & Gravenstein, J. S. (2008). *Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. Anesthesiology*, 108(1), pp: 18–30.
9. Jo, Y. Y., Lee, D., Jung, W. S., Cho, N. R., & Kwak, H. J. (2016). Comparison of Intravenous Dexmedetomidine and Midazolam for Bispectral Index-Guided Sedation During Spinal Anesthesia. *Medical Science Monitor*, 22(1), 3544–3551.
10. Puente Barbas J.A et al., (2016). Empleo del índice bispectral para monitorización de la hipnosis en sedación durante anestesia regional, experiencia en tres pacientes militares, *Sanid*, 72 (3), 190-193
11. Strøm, C., Rasmussen, L. S., & Steinmetz, J. (2016). Practical Management of Anaesthesia in the Elderly. *Drugs & Aging*, 33(11), 765–777

12. Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Fried, L. P. (2010). Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(6), 901–908.
13. Haberer J.P. Anestesia del paciente anciano, *EMC - Anestesia-Reanimación* 2014;40(1):1-18
14. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by *Non-Anesthesiologists*. (2002). *Anesthesiology*, 96(4), 1004–1017.
15. Hernández Vega L. (2004), Sedación consciente e inconsciente, *Revista Mexicana de Anestesiología*, 27 (1), 95-97
16. Soto Toussaint, L.H, (2015), ¿Sedación? Límites y responsabilidades, *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38 (1), 67-69
17. Akhtar, S. (2017). Pharmacological considerations in the elderly. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 30 (1), 1-8
18. Álvarez Juárez, J.L., (2017), Fármacos adyuvantes para disminuir la respuesta adrenérgica en la laringoscopia convencional, *Anestesia en México*, 29(1), 15-23.
19. LABORATORIO PISA . (2018). KRUNAMINA. 29/12/2020, de VANDECUM
Sitio web: <https://mx.privademecum.com/medicamento/krunamina-14515/>
20. Weerink, M. A. S., Struys, M. M. R. F., Hannivoort, L. N., Barends, C. R. M., Absalom, A. R., & Colin, P. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(8), 893–913.
21. B.C. Covino, et al, Manual de analgesia y anestesia epidurales. Primera edición. Editorial Salvat, España, 1988. Páginas: 35-52.
22. Sinem Avcı, et al., (2019) Evaluation of the compliance between EEG monitoring and Ramsey Sedation Scale, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 25(5):447-452
23. Higuera Medina LE. (2010), ¿Es recomendable el uso del índice bispectral en todo paciente bajo anestesia?, *Revista Mexicana de Anestesiología*, 33(1), 64-66

24. Mitchell-Hines, T., Ellison, K., & Willis, S. (2016). Using bispectral index monitoring to gauge depth of sedation/analgesia. *Nursing*, 46(4), 60–63.
25. Oriol López SA., Hernández Bernal CE, (2011), ¿Qué adyuvante para sedación: dexmedetomidina o fentanyl epidural? Para cirugía abdominal y de miembros inferiores, *Revista Mexicana de Anestesiología*, 34 (3). 189-195
26. Oriol López SA., Maldonado Sánchez KA., (2008), Dexmedetomidina peridural en anestesia regional para disminuir la ansiedad, *Revista Mexicana de Anestesiología*, 31(4). 271-277.
27. Zhang H.(2018), Effective dose of dexmedetomidine as an adjuvant sedative to peripheral nerve blockade in elderly patients, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 62(1), 848–856
28. González M. (2005). Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor*, 12 (1):112-118.
29. Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimonaka H, Iida H. (2009), Antinociception by epidural and systemic (alpha)2-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth & Analg*; 90(1):400-407.
30. Vieira AM, Brandao ST, Aguiar BA, Aparecido PF, Donizeti CE, Povoas FC. (2009), Clonidina e dexmedetomidina por vía peridural para analgesia y sedación pós-operatoria de colecistectomía. *Rev Bras Anestesiol*; 54(1):473-478.
31. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, Kaneko I, Fukushima Y.(1997) Postoperative analgesic action and plasma concentration of epidural administered dexmedetomidine. *Anesthesiology*; 87(1):744.
32. Linde He Mo.(2004), Uso clínico da dexmedetomidina, *Revista Brasileira de Anestesiología*; 1(1):1-4.
33. Saraiva SP, Tíeco SA, Costa SP, Aparecido BL, Pontes DH, Módolo PN, Cerqueira BJ, e Nascimento JP. (2008) Efeito sinérgico entre a dexmedetomidina e a Ropivacaína 0.75% anestesia peridural. *Rev Assoc Med Bras*; 54(1):110-115.

ANEXOS

Carta de consentimiento informado.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: **“EVALUACIÓN DE DOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS, MEDIANTE ÍNDICE BIESPECTRAL, DE LA EFICIENCIA DE DEXMEDETOMIDINA PERIDURAL PARA SEDACIÓN TRANSOPERATORIA EN ADULTOS MAYORES DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC”.**

Propósito del estudio: La sedación transoperatoria es importante en cualquier procedimiento quirúrgico regional debido a que proporciona un adecuado estado de confort al paciente reduciendo ansiedad, agitación, dolor y por ende ayuda a mantener estabilidad hemodinámica. El propósito del estudio se basa en utilizar Dexmedetomidina, un fármaco ampliamente conocido y ya utilizado por vía peridural en la población general a una dosis reducida para evaluar su eficiencia, es decir la capacidad para obtener un adecuado estado de sedación transoperatoria presentando un menor índice de reacciones adversas ya documentadas, en adultos mayores.

Beneficios: Sin beneficio económico, sin embargo, si no se acepta intervención con el fármaco, se seguirá continuando con la misma calidad de la atención como si hubiese participado.

Riesgos: Hipotensión ($\geq 5\%$), hipertensión ($\geq 5\%$), bradicardia ($\geq 5\%$), fibrilación ventricular ($0.1- < 1\%$), depresión respiratoria ($\geq 5\%$), isquemia de miocardio ($\geq 1\%$), agitación ($\geq 1\%$), náuseas ($\geq 1\%$), vómitos ($\geq 1\%$), boca seca ($\geq 1\%$), Fiebre ($\geq 1\%$), Fibrilación auricular y taquicardia ($\geq 1\%$), Proporción AG anormal, aumento de AST (GOT) en suero, aumento de ALT (GPT) en suero ($0.1- < 1\%$), oliguria ($0.1- < 1\%$), paro cardiaco ($0.1- < 1\%$).

Alternativas: utilizar medicamentos intravenosos para sedación durante procedimiento quirúrgico. Medicamentos como: Midazolam, Propofol, Dexmedetomidina.

El médico me informó claramente sobre el procedimiento a realizar, los beneficios, riesgos y alternativas, así como las medidas necesarias para resolver situaciones de urgencia derivadas del procedimiento. Se me ha informado también, que durante el mismo podría ser atendido por personal en formación, bajo la supervisión directa de personal adscrito.

Declaro que la información que he proporcionado respecto a mis antecedentes de salud es verídica y me comprometo a seguir las indicaciones médicas que de este acto se deriven.

Se me ha garantizado la salvaguarda de mi intimidad y privacidad. Se me ha informado sobre mi derecho a cambiar de decisión y revocar este consentimiento en cualquier momento antes de someterme al procedimiento, así como a solicitar mi retiro durante la realización de este estudio, sin que esto repercuta en mi atención medica

El medico a cargo del estudio, informo acerca del procedimiento y resolvió mis dudas. En el caso de que surgieran más dudas, se me serán resueltas en cualquier momento durante el protocolo de investigación. De igual forma, se me podrá proporcionar una copia del documento de consentimiento informado en cualquier momento que lo solicite.

En pleno uso de mis facultades y en cumplimiento de lo establecido en la declaración de Helsinki, al firmar esta carta de consentimiento acepto mi participación en este protocolo de investigación de una forma libre y no obligada y así mismo conozco riesgos y complicaciones.

Nombre completo del paciente	Firma
Nombre completo del Testigo 1	Firma
Nombre completo del Testigo 2	Firma

Para cualquier duda o comentario comunicarse con el medico: Fernando Islas López, residente de tercer año del curso de anestesiología al teléfono 55 60 59 39 98 o directamente en la jefatura de Anestesiología del centro médico ISSEMYM Ecatepec.

Hoja de recolección de datos

“Evaluación de la eficiencia de dos esquemas terapéuticos, mediante índice biespectral, de dexmedetomidina peridural para sedación transoperatoria en adultos mayores del centro médico ISSEMYM Ecatepec”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del derechohabiente: _____

ECU: _____

Edad: _____ Fecha: _____

Sexo: _____ ASA: _____

Comorbilidades: _____

Diagnóstico: _____

Procedimiento quirúrgico: _____

DOSIS DE DEXMEDETOMIDINA:					
	BIS	Tensión arterial media (milímetros de mercurio)	Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	Saturación de oxígeno (%)	Evento adverso / Medida médica o farmacológica
Basal (antes de anestesia)					
10 minutos (pos-administración)					
1 hora (pos-administración)					
1 ½ horas (pos-administración)					

2 horas (pos- administración)					
2 ½ horas (pos- administración)					
3 horas (pos- administración)					

Distribución para asignación de la dosis de cada paciente

Distribución aleatoria de los pacientes					
1	1	11	0.7	21	1
2	0	12	1	22	0
3	1	13	0.7	23	0.7
4	0.7	14	0	24	1
5	1	15	0	25	0
6	1	16	0	26	0.7
7	0.7	17	0.7	27	0
8	0.7	18	0.7	28	0
9	1	19	1	29	1
10	0	20	0	30	0.7