

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA



**Efectos hemodinámicos del uso de dexmedetomidina intranasal en anestesia general
en el Hospital General de Tijuana**

Diana Cecilia Herrera Rosales

Médico residente del 3er año de Anestesiología

Dr. Josué Torres Chavez

Asesor de Tesis

Médico adscrito del servicio de Anestesiología

Sede: Servicio de Anestesiología del Hospital General de Tijuana

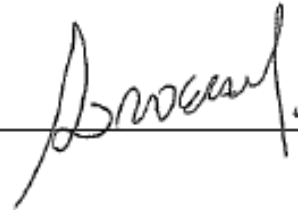
Mexicali, Baja California, Noviembre de 2015

Hoja de Firmas

Dr. Fernando Peñuñuri Yepiz
Director de Hospital General de Tijuana



Dr. Alfredo Órnelas Abrego
Jefe de Enseñanza



Dra. Silvia Castell Brito
Jefe del Servicio



Dr. Francisco Flores Flores
Titular del Curso



Dr. Josué Torres Chávez
Asesor de Tesis



Dra. Diana Cecilia Herrera Rosales
Residente del 3er Año de Anestesiología



Índice

Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Introducción	6
Planteamiento del problema.....	9
Justificación	10
Objetivo Principal	11
Objetivo Secundario	11
Hipótesis Nula.....	12
Hipótesis Alternativa.....	12
Diseño del Estudio	13
Comité de Ética.....	14
Material y métodos	15
Criterios de selección.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	17
Resultados.....	18
Conclusiones.....	19
Anexos.....	20
Referencias.....	21

Dedicatoria

Dedico este trabajo de investigación principalmente a mi familia en especial a mi hijo Andrés, les dedico las horas de trabajo, cansancio y estrés, ya que sin ellos, sin su motivación esto no hubiera sido posible.

Agradecimientos

Le agradezco a el Hospital General de Tijuana por haberme dado la oportunidad de crecer en mi vida profesional y personal, así como a los pacientes que acuden a el, quienes me dieron el permiso de formar parte de su equipo quirúrgico, en esos momentos de susceptibilidad, siendo su anesthesióloga y poner en mis manos su vida de manera confiada. Espero haber respondido de manera correcta y creo yo dejar el 100% de mi en cada uno de ello.

Por otra parte reitero el agradecimiento a mi madre y ha mi padre quienes me han apoyado toda la vida y sobre todo durante estos 3 años, estando presentes en la mayoría del tiempo y en el cuidado de mi hijo.

Introducción

La respuesta metabólica a el estrés quirúrgico inicia la respuesta endocrina que está dada por la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenalina del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático, incrementando los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina, y a su vez incrementando la frecuencia cardiaca y presión arterial que se asocia a mayor morbi-mortalidad peri operatoria y postoperatoria en pacientes sanos y sobretodo hipertensos.¹ La relación entre el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio indica que cuando la demanda se excede puede generar isquemia.²

Existe una familia de medicamentos llamados agonistas alfa 2 adrenergicos (alfa 2 AR) que han sido ampliamente utilizados como adyuvantes en anestesia y control del dolor; entre estos están la dexmedetomidina y clonidina, pero la primera con favorable perfil farmacocinético. La dexmedetomidina fue introducida por primera vez en la práctica clínica como sedante de acción corta en la unidad de cuidados intensivos, pero demostró alto nivel analgésico 8 a 10 veces mayor que la clonidina.¹

Se ha demostrado que los agonistas alfa2 adrenérgicos disminuyen el tono simpático, inducen sedación, disminuyen la frecuencia cardiaca y tensión arterial además de la respuesta metabólica al estrés durante el peri operatorio. ¹Existen 3 subunidades, los alfa 2a median los diversos efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina promoviendo la sedación, hipnosis, analgesia, simpatolisis, neuroprotección e inhibición de la secreción de insulina.³ El receptor alfa 2b anula el temblor, otorga analgesia y provoca vasoconstricción de las arterias periféricas. El receptor alfa 2c asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y regulación del flujo de adrenalina en la medula adrenal. La inhibición de la liberación de noradrenalina está dada por los 3 subtipos de receptores. Se han encontrado estos receptores en plaquetas, hígado, páncreas, riñón, ojo, sistema nervioso central y periférico. Sus efectos están dados por la estimulación en cerebro y medula espinal que inhibe la descarga neuronal lo que provoca hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. La estimulación a otros órganos incluye menos salivación, secreción y motilidad gástrica, así como un mayor índice de filtrado glomerular por inhibición de la renina; mayor secreción de sodio y agua, y una presión intraocular menor. Reducción en la entrada de calcio por lo tanto inhibe la liberación de neurotransmisor.¹

La dexmedetomidina se unirá a los adrenérgicos alfa 2 pre y postsinapticos para disminuir el tono simpático central. Su efecto hipnotivo esta mayormente causado por la depresión de la función en el locus coeruleus, el principal centro adrenérgico en el cerebro, que es el sitio mas importante para el control del sueño, atención, memoria, analgesia y función autonómica.⁴

Los alfa 2-AR y los opioides actúan por mecanismos diferentes pero su combinación produce sinergismo en el efecto analgésico sin incremento de depresión respiratoria que se ha asociado al uso de opioides. Estudios recientes demuestran que la

dexmedetomidina a dosis de 0.5 a 1 mcg/kg (0.01ml/kg) sin infusión continua; causa una reducción significativa en la necesidad de analgésicos ya sea en el estado intraoperatorio y postoperatorio, hasta una duración de analgesia de 24 hrs, además de sus propiedades ansiolíticas y sedantes, se ha observado una disminución del 30% en el consumo de morfina postoperatoria, y de sus efectos adversos como náusea, sin quitar la sedación deseada.⁵

La función principal de la nariz es la olfatoria, humidificación, calentamiento, defensa a patógenos y sustancias nocivas. En adultos la superficie de la mucosa nasal es de 150 -180cm², de los cuales 5 a 10 cm² forman parte de la absorción farmacológica. La superficie no olfatoria está cubierta por mucosa de 2 a 4 mm, de epitelio pseudoestratificado con células filiales y secretoras de moco. El volumen de administración es de 150-180 microlitros por fosa, pero se incluyen otros factores como el sistema de administración y posición de la cabeza. Según otro estudio se encontró como límite de dosificación nasal en adultos 1 ml por cavidad nasal, con dosis límite por kilogramo, por lo que dosis mayores se necesitan dividir en ambas cavidades nasales, por el riesgo de saturar la superficie de la mucosa y pasar a vía oral, sobre todo en caso de utilizar otro medicamento ansiolítico. Una porción del medicamento puede pasar a la faringe y absorberse por vía enteral.⁵ Pero existen estudios que demuestran la eficacia de la vía intranasal cuando no existe el acceso intravenoso. Por otro lado existe un estudio comparativo realizado a 16 pacientes en el 2011 utilizando dexmedetomidina intranasal vs dexmedetomidina intravenosa, demostrando que la vía intranasal alcanzara su pico máximo en 38 (15) min y con una biodisponibilidad del 65%, logrando efectos farmacológicos similares, pero con inicio más rápido en la vía intravenosa, pero se encontró que la administración intranasal es una alternativa factible en pacientes que se requiere sedación ligera.⁶

Por lo tanto la dexmedetomidina intranasal es una alternativa segura para pacientes sometidos a cirugía, debido a que no ocasiona discomfort durante su administración, es rápida y bien tolerada para sedación y analgesia, además de disminución de los efectos secundarios en proporción menor que la dexmedetomidina intravenosa. Ayuda a disminuir los requerimientos de anestésicos inhalados y opioide arriba del 90%, que puede ser de ventaja en situaciones donde no se desean altas concentraciones de anestésicos o no son bien toleradas, sobre todo en neurocirugía donde se necesita estabilidad hemodinámica, confortable, o sedación consciente para permitir el desarrollo neuromotor o pruebas neurocognitivas. Reduce los requerimientos de relajante muscular, y disminuye el riesgo de relajante residual.⁸

En resumen la dexmedetomidina produce una gama de efectos tales como facilitación de la hipnosis, analgesia con importante bloqueo neurovegetativo con estabilidad hemodinámica, disminución de la concentración alveolar mínima en asociación a otros agentes inhalatorios, disminución de los requerimientos anestésicos y disminución de la presión intraocular.^{6,7,8}

El efecto estabilizante hemodinámico durante la cirugía es sin duda, el efecto más beneficioso, sobre todo con premedicación, mediado por lo antes mencionado la inhibición de la liberación de noradrenalina y adrenalina de la medula adrenal. La hipotensión y la bradicardia son los efectos adversos más importante, debido a infusiones rápidas o administración en bolo, pudiéndose tratar con atropina o glicopirrolato.⁵

El objetivo del estudio es describir los efectos hemodinámicas (presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria) de la dexmedetomidina en la inducción y mantenimiento de la anestesia en cirugía electiva.⁸

Planteamiento del Problema.

Existe disminución significativa de los parámetros hemodinámicas así como disminución de dosis de fentanil con el uso de dexmedetomidina intranasal manejada con anestesia general balanceada.

Justificación.

Se ha observado el aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial media posterior a manipulación quirúrgica, que en ciertos pacientes incrementa la morbilidad transoperatoria, y necesitando altas dosis de opioide, por lo que este estudio evalúa la estabilidad hemodinámica durante el mantenimiento de la anestesia mediante la combinación de dexmedetomidina intranasal el cual provee sedación, analgesia, y ansiolisis, y comparando su efecto con pacientes sometidos también a anestesia general pero sin el uso de dexmedetomidina intranasal.

Objetivo.

Medir los efectos hemodinámicos durante el mantenimiento de la anestesia general balanceada con el uso de dexmedetomidina intranasal.

Objetivo Secundario.

Medir la diferencia de dosis de fentanilo administrada a pacientes con uso de dexmedetomidina así como a aquellos pacientes a los que no se les administro.

Hipótesis Nula.

La dexmedetomidina disminuye los efectos hemodinámicos del estrés quirúrgico demostrado en la disminución de la dosis de mantenimiento de fentanil.

Hipótesis alternativa

La dexmedetomidina no disminuye los efectos hemodinámicos del estrés quirúrgico demostrado en la disminución de la dosis de mantenimiento de fontanal.

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, de conocimiento abierto, y experimental, realizado de mayo a octubre del 2013.

Material y Métodos

Se trata de un estudio realizado en el área de quirófano en un hospital de segundo nivel “Hospital General de Tijuana”, a pacientes sometidos a colecistectomía abierta, que presentaran los criterios de inclusión y que serían manejados con anestesia general con fecha comprendida de mayo a Octubre del 2013.

Pacientes con edad entre 18 a 50 años, del sexo femenino y masculino, ASA I y II, con IMC menor de 30, con estabilidad hemodinámica y sin antecedente de toxicomanías. En el área de recuperación se les realizó historia clínica con énfasis en peso, talla y morbilidades; se analizó expediente clínico, se tomó la presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación, mediante monitoreo tipo I, además del grado de sedación previo a cirugía mediante escala de Rass; posterior a esto se revisa vía intravascular periférica permeable, y previo consentimiento informado se administró en una cavidad nasal dexmedetomidina 1mcg/kg, con posición de la cabeza a 90 grados; veinte minutos aproximadamente antes de pase a quirófano. Ya en sala de quirófano, y previo también a monitoreo tipo I, se determinó la presión arterial media, frecuencia cardíaca y respiratoria; antes y después de la inducción, así como en el mantenimiento de la anestesia. La inducción se realizó con dosis estándar de acuerdo a peso corregido, en base a midazolam .02 mg/kg, opioide tipo fentanilo a 3 mcg/kg, propofol como inductor a 2 mg/kg, vecuronio 0.1 mg por kg. Se registraron resultados y se analizó la reducción en porcentaje de la frecuencia cardíaca, presión arterial media, estado de sedación, y tasa de fentanil.

El estudio se realizó mediante medidas de tendencia central, con comparación de medias, números enteros y porcentajes. Mediante análisis de ANOVA y prueba de Duncan para comparación de medias. Siendo P significativa si es menor de 0.05.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión:

- Mayores de 18 años
- ASA I – II
- Sexo indistinto
- PAM mayor de 70mmHg y menor de 120 mmHg
- FC mayor de 60 lpm y menor de 120 lpm
- Saturación mayor de 94%

Criterios de Exclusión:

- Mayores de 50 años
- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Uso de beta bloqueadores
- Patología Psiquiátrica
- Anormalidades de la nariz
- Índice de Masa Corporal mayo de 30 kg/m²
- Antecedente de toxicomanías

Criterios de Eliminación:

- Cirugía por laparoscopia
- Choque hipovolémico
- Choque séptico
- Cirugía de urgencia
- Antecedente de arritmias o cardiopatía demostrable.

Resultados

Durante el periodo de estudio se recabaron datos de 60 pacientes, 31 de ellos no recibieron terapia adicional con dexmedetomidina (Grupo A) mientras que 29 de ellos si la recibieron (Grupo B).

Las características básicas de los pacientes, en la comparación de medias, no demostró tener diferencias estadísticamente significativas, por lo que se consideran a los grupos como homogéneos. La edad mínima en ambos grupos fue de 18, la media en el grupo A fue de 34.10 ± 8.86 años mientras que para el grupo B fue de 34.42 ± 10.82 años sin existir diferencia entre ambos grupos ($p 0.802$).

El peso mínimo para el total fue de 50 kg y el máximo de 115 kg, la media en el grupo A fue de 76.10 ± 8.22 kg mientras que para el grupo B fue de 77.38 ± 16.82 kg (p de 0.706).

Los parámetros hemodinámicas iniciales de la población total con tensión arterial sistólica media de 125.8 ± 16.26 mmHg, tensión arterial diastolica media de 75.88 ± 11.29 mmHg y la frecuencia cardiaca media de 81.18 ± 13.54 latidos por minuto.

Para valorar el efecto de la intervención de la administración del medicamento, se tomaron controles de los parámetros hemodinámicas, menor variabilidad indican mejor nivel de sedación y menor riesgo de complicaciones, en este caso, cardiovasculares. Encontramos que la tensión arterial sistólica de control en el grupo A fue de 97.90 ± 6.60 mmHg mientras que para el grupo B fue de 113.20 ± 12.98 mmHg, la comparación de las medias mostró diferencia estadísticamente significativa con valor de p menor a 0.001, en favor de mantenimiento de los parámetros en el grupo B. Las tendencias en la tensión arterial diastolica mostraron un comportamiento similar. Al igual que la tensión arterial, la frecuencia cardiaca demostró mayor variabilidad en el grupo A donde la media fue de 63.13 ± 6.73 latidos por minuto a comparación con el grupo B donde fue de 72.10 ± 8.92 latidos por minuto ($p < 0.001$).

La dosis de fentanilo utilizada en ambos grupos tuvo comportamiento similar, en el grupo A la media fue de 379.84 ± 58.24 mg y en el grupo B fue de 349.14 ± 65.63 mg (p no significativa de 0.060), aunque la dosis fue menor en el grupo B, independientemente de los parámetros de peso.

Conclusiones

Los pacientes a los que se les administro la dexmedetomidina tenían mejor patrón hemodinámico demostrado por menor variabilidad en la tensión arterial tanto sistólica como diastólica y en la frecuencia cardíaca.

Los pacientes con dexmedetomidina, aunque sin diferencia significativa, tenían una dosis ligeramente menor de fentanilo.

Anexos.

Características Demográficas

Edad	34.10 ± 8.86	34.76 ± 11.43	34.42 ± 10.10	P= 0.802
Peso, kg	76.10 ± 8.2	77.38 ± 16.82	76.72 ± 13.00	P= 0.706
Tensión arterial sistólica	122.16 ± 11.04	129.86 ± 19.87	125.80 ± 16.26	P= 0.660
Tensión arterial diastolica	73.42 ± 9.96	78.52 ± 12.18	75.88 ± 11.29	P=0.080

Perfil Hemodinámico

Tensión arterial sistólica de control	97.90 ± 6.60	113.21 ± 12.98	105.30 ± 17.30	P= <0.001
Tensión arterial diastolica de control	57.81 ± 6.51	70.48 ± 7.64	69.93 ± 9.49	P= <0.001
Frecuencia cardiaca de control	63.13 ± 6.73	72.10 ± 8.92	67.47 ± 9.01	P= <0.001
Dosis de fentanil	379.84 ± 58.24	349.14 ± 65.63	365 ± 63.31	P= 0.060

Referencia.

1. Lirola t, Sann v, Manner t, Aantaa Riku, Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration, *EuJourPharm*, August 2011., Volume 67:, Issue 8, pp 825-831
 2. Wolfe T, Braude D, Intranasal medication delivery for children. A brief review and update, *Pediatric*, 2010; 126:532
 3. Grewal A, Dexmedetomidine: New avenues, *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Jul-Sep; 27(3): 297–302.
 4. Grosu I, Lavand`homme P, Use of dexmedetomidine for pain control, *Medicine Reports* 2010; 2:90
 5. Romero N, Acosta Cristina, Paladino M, Comité de Opinión Permanente de Farmacología Una nueva droga alfa2: la dexmedetomidina, *Rev. Arg. Anest* (2000), 58, 1: 42-48
 6. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, et al, Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489-99. doi: 10.1001/jama.2009.56. Epub 2009 Feb 2
 7. Park SH, Shin YD, Yu HJ, Bae JH, Yim KH Comparison of two dosing schedules of intravenous dexmedetomidine in elderly patients during spinal anesthesia.. *Korean J Anesthesiol*. 2014 May;66(5):371-6. doi: 10.4097/kjae.2014.66.5.371. Epub 2014 May 26.
 8. Whizar-Lugo V, Gómez-Ramírez IA, Cisneros-Corral R, Martínez-Gallegos N, Intravenous Dexmedetomidine vs. Intravenous Clonidine to prolong Bupivacaine Spinal Anesthesia. A Double Blind Study *Anest Mex* 2007;19:143-146.
-