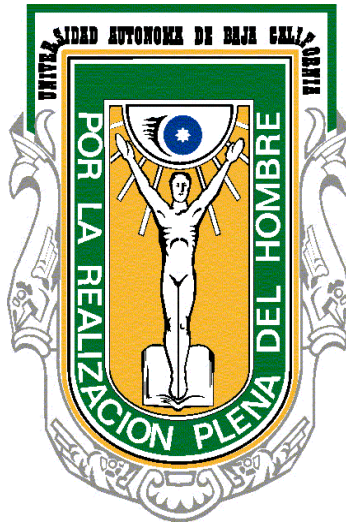


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación

“Infusión de Dexmedetomidina intravenosa transoperatoria como adyuvante para disminuir puntaje de escala de dolor en el postoperatorio de colecistectomía abierta en el Hospital General Tijuana”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Anestesiología

P R E S E N T A

Dr. Heberto Schramm Hernández

Mexicali, B.C. Abril de 2019

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación

"Infusión de Dexmedetomidina intravenosa transoperatoria como adyuvante para disminuir puntaje de escala de dolor en el postoperatorio de colecistectomía abierta en el Hospital General Tijuana"

**Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en
ANESTESIOLOGIA**

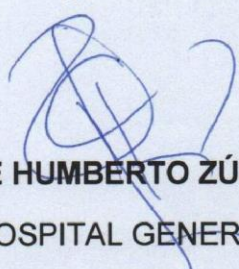
P R E S E N T A

Dr Heberto Schramm Hernández

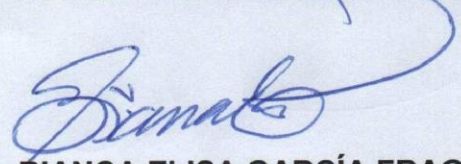
DIRECTOR DE TESIS

Dra Leticia Isabel Santillán Soto

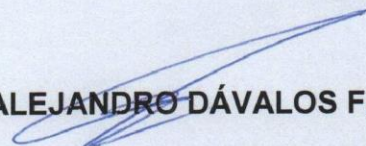
Mexicali, B.C. Abril de 2019



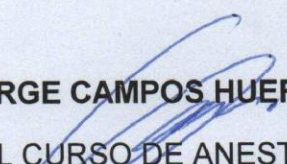
DR. CLEMENTE HUMBERTO ZÚÑIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA



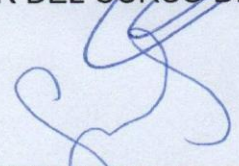
DRA. BIANCA ELISA GARCÍA FRAGOSO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. ALEJANDRO DÁVALOS FÉLIX
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA



DR. JORGE CAMPOS HUERTA
PROFESOR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA



DRA. LETICIA ISABEL SANTILLÁN SOTO
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN



HEBERTO SCHRAMM HERNÁNDEZ
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

Indice

Resumen	XI
Introducción	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	12
Hipótesis general:	12
Hipótesis nula:	12
Criterios de eliminación:	13
Criterios de exclusión:	13
Criterios de inclusión:	13
Justificación	10
Objetivo general:	11
Objetivos	11
Objetivos específicos:	11
Materiales y métodos	14
Tamaño de la muestra:	14
Universo de estudio:	14
Procedimiento	15
Procedimiento de recolección de datos	16
Variables	17
Aspectos éticos	18
Análisis estadístico	19
Resultados	20
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	30

Resumen

TITULO: “Infusión de Dexmedetomidina intravenosa transoperatoria como adyuvante para disminuir puntaje de escala de dolor en el postoperatorio de colecistectomía abierta en el Hospital General Tijuana”

INTRODUCCIÓN: La dexmedetomidina es un fármaco formulado inicialmente como un antihipertensivo, que continúa siendo estudiado a pesar de haber sido aprobado por la FDA en 1999, ya que tiene la cualidad de tener muchas funciones y aplicabilidad en el contexto de la anestesia y la reanimación. En la actualidad, el enfoque del manejo del dolor se ha vuelto multimodal, en el que se busca encontrar el balance adecuado para cada individuo con una combinación de diferentes fármacos que mitigan el dolor en diferentes vías. Asimismo, se ha dado un gran cambio revolucionario en el manejo perioperatorio del paciente, en el que se intenta mejorar la recuperación después de la cirugía, ahí es donde el papel tan importante de una multimodalidad de la analgesia, donde se espera la dexmedetomidina tenga un lugar para su aplicación como adyuvante de la analgesia.

OBJETIVOS: Analizar la eficacia del uso de dexmedetomidina intravenosa dentro de la anestesia general balanceada como adyuvante versus una anestesia general libre de dexmedetomidina respecto a la anestesia y analgesia en la realización de colecistectomía abierta electiva en el Hospital General Tijuana.

MATERIAL Y METODOS: Ensayo clínico; ciego; aleatorizado. Pacientes ASA I y II que se sometan a colecistectomía abierta electiva en el Hospital General Tijuana de la Secretaría de Salud del Estado de Baja California. Se estudio un universo con un total de 24 pacientes, con 14 pacientes en el grupo experimental y 10 pacientes en el grupo control. Conformando los dos grupos: Control que recibe infusión intravenosa de solución NaCl 0.9% a razón de 30 ml/hr y grupo dexmedetomidina al cual se le administra infusión intravenosa de dexmedetomidina durante transquirúrgico 0.4 mcg/kg/hr.

RESULTADOS: Se encontró que la intensidad del dolor postoperatorio en el grupo experimental, medido a través de la EVERA en la primera hora del postoperatorio, presento un valor menor al del grupo control con un 78.6% del total con un EVERA de 0 vs un 70% (OR 0.64). No encontrándose en ninguno de los casos, los efectos clínicos de toxicidad como bradicardia, hipotensión y sedación posoperatoria que clínicamente tenga impacto negativo.

CONCLUSIONES: Podemos concluir que el uso de dexmedetomidina como adyuvante de la anestesia general balanceada a la dosis estudiada, en la analgesia posoperatoria no demostró disminuir la escala EVERA de dolor en este estudio.

Introducción

Desde 1925, el Dr. James Lundy de la clínica Mayo, desarrolló e impulsó el concepto de Anestesia balanceada, en la cual el uso de diferentes fármacos a dosis tolerables provee al anestesiólogo de las herramientas adecuadas para practicar una anestesia adecuada para el paciente, sin los efectos adversos y tóxicos de los diferentes fármacos, utilizándolos en combinación.

Las metas en anestesiología son: premedicación adecuada, estabilidad hemodinámica, técnica anestésica correcta y en el área de cuidados postanestésicos es brindar un adecuado nivel de sedación y mantener libre de dolor al paciente. (Hernandez-Bernal, 2016)

La dexmedetomidina es un fármaco formulado inicialmente como un antihipertensivo, que continúa siendo estudiado a pesar de haber sido aprobado por la FDA en 1999, ya que tiene la cualidad de tener muchas funciones y aplicabilidad en el contexto de la anestesia y la reanimación.

Inicialmente fue utilizada como un fármaco para el paciente intubado en estado crítico, pero se ha ido expandiendo su uso en diferentes tipos de procedimientos, vías de aplicación y con diferentes metas terapéuticas.

Actualmente se está estudiando su función como adyuvante de los anestésicos en el transoperatorio para lograr disminuir las dosis de opioides, la concentración alveolar mínima de los diferentes agentes inhalados y como adyuvante de la terapia analgésica postoperatoria, que mejora la evolución clínica de los pacientes postoperados. (Nguyen, 2017)

La dexmedetomidina es sedante, analgésico, ansiolítico, simpaticolítico y limitador de opioide, lo que le provee de características favorables para su uso en la anestesia. (Alfonso, 2012)

Antecedentes

Los alfa-2 agonistas fueron introducidos en la década de 1960 como descongestionante nasal, introduciendo de esta forma el prototipo de este grupo, la clonidina. Dicho medicamento se ha utilizado de forma amplia como antihipertensivo, sedante, adyuvante de la anestesia espinal, analgésico y como parte del manejo de la abstinencia al alcohol y drogas.

El uso como analgésico y sedante de los alfa-2 agonistas no es algo nuevo y se tiene experiencia amplia de su uso en el campo de la veterinaria, específicamente hablando de la xilazina y la detomidina, que han aportado gran parte del conocimiento de estas aplicaciones terapéuticas. (Alfonso, 2012)

Ge y colaboradores en China, demostraron que la dexmedetomidina como parte de anestesia intravenosa total (AIVT) con remifentanil y propofol para histerectomía, mejora la clasificación de Ramsay al extubar al paciente, disminuye la fatiga posoperatoria y como parte de un esquema analgésico controlado por el paciente (PCA) a base de morfina, disminuyen la presencia de náusea, vómito, clasificación de dolor vía escala visual análoga (EVA) menor y movimiento fuera de cama comparado con un grupo placebo con AIVT a base de remifentanil, propofol y salina. (Ge, 2016)

Lundorf y col., en una revisión sistemática de Cochrane del 2016, buscaron de forma intencionada la aplicación y efectividad de dexmedetomidina como analgésico y limitador de opioide, se incluyeron un total de 7 estudios con 492 participantes que se sometieron a cirugía abdominal electiva. En los resultados, solamente se encontró una ligera reducción en el EVA a las 2 hr postoperatorias en un estudio de 80 pacientes y leve reducción de uso de opioide en las 24 hr postoperatorias. Estos hallazgos atribuidos a malas muestras y sesgos en el marco de los diferentes protocolos. (Lundorf, 2016)

En combinación con una PCA a base de Fentanil intravenoso, la analgesia postoperatoria es comparable con el estándar de oro (Catéter Epidural Torácico controlado por paciente) para control de dolor en postoperados de

gastrectomía abierta, teniendo la ventaja que es una vía de administración menos invasiva que el catéter Epidural. (Kim, 2017)

Dexmedetomidina

Se trata de un agonista de receptores adrenérgicos alfa-2 altamente selectivo, que posee propiedades ansiolíticas, sedantes, analgésicas y simpaticolíticas, sin tener efecto depresor respiratorio.

De haber sido autorizado por la FDA en 1999 como un sedante para uso corto en el paciente crítico intubado, se extendió su aprobación en 2008 para sedación perioperatoria y para diferentes tipos de procedimientos.

Sus vías de administración son varias, incluyendo intravenosa que es la más común, además intranasal, oral, sublingual, intramuscular e inclusive en técnica locorregional como adyuvante, así como neuroaxial.

Mecanismo de acción: se trata de un fármaco con 8 veces mayor afinidad por los receptores alfa 2 adrenérgicos, que la prototípico Clonidina. Los receptores alfa 2 adrenérgicos son tipo Proteína G transmembrana, que se encuentran en todo el cuerpo, en sitios presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos, sin embargo, la mayoría de sus efectos se llevan a cabo en cerebro y médula espinal.

En el SNC, la mayoría de los receptores alfa 2 se encuentran en la protuberancia y médula del tallo cerebral, que se encargan de la transmisión simpática al sistema nervioso periférico.

Agonismo alfa-2 presináptico de la Dexmedetomidina produce disminución del eflujo de norepinefrina, mientras tanto en los receptores postsinápticos causan hiperpolarización de la neurona.

Cuenta con efectos espinales y supraespinales, con efecto de modulación nociceptiva, proveyéndole de acciones analgésicas. Mientras que, en la periferia, en el músculo liso vascular, modulan la vasoconstricción junto con los más abundantes receptores alfa-1 agonistas. (Nguyen, 2017)

Farmacodinamia y farmacocinética de la dexmedetomidina:

La dexmedetomidina es una molécula lipofílica con elevada unión a proteínas plasmáticas, con volumen de distribución amplio y redistribución tisular periférica rápida. Tiene vida media de distribución de 6 minutos con farmacocinética lineal en 24 hr en pacientes con función hepática y renal competente. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 2 hr, se metaboliza en el hígado vía glucoronidación y biotransformación por oxidación por citocromo P2A6. Se elimina vía renal en la orina, con una pequeña porción eliminada en las heces.

La activación y modulación por dexmedetomidina ocurre a diferentes niveles del sistema nervioso periférico y central, lo que explica el amplio espectro de sus funciones y aplicabilidad.

En el Locus Cerúleo, es el centro en la protuberancia donde se sintetiza la norepinefrina que medía vigilancia y alerta. Lo que lleva a sedación e hipnosis. Este mecanismo está fuera de las vías mediadas por el Ácido gabaaminobutírico. Por esta excepción, no parece afectar el impulso respiratorio, inclusive a dosis altas.

En la vía meduloespinal descendente noradrenérgica, involucrada en la transmisión nociceptiva, originada en el Locus cerúleo de la protuberancia, se puede inhibir a través de retroalimentación negativa presináptica mediada por alfa-2, que regula liberación de noradrenalina.

En la médula rostral ventrolateral, se encuentra el centro vasomotor que regula las respuestas cardiovasculares simpáticas. La vía presináptica neuronal es inhibida por dexmedetomidina, produce bradicardia e hipotensión por vasodilatación, lo que explica los dos efectos adversos más comunes y esperados de la dexmedetomidina.

Otro efecto espinal en las astas dorsales, vía el agonismo alfa-2, que inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y sustancia P, disminuye la vía ascendente espinal nociceptiva, lo que le confiere eficacia analgésica adicional.

Aplicaciones anestésicas:

Inicialmente se utilizaba la dexmedetomidina por cortos periodos de tiempo, ya que se temía que su uso prolongado y suspensión podrían presentar taquicardia e hipertensión al hacerlo, tal como sucede con el Alfa-2 agonista prototípico, clonidina. Sin embargo, se ha observado que se puede utilizar en el escenario del paciente crítico por periodos prolongados sin presentar taquicardia-hipertensión al suspenderlo.

Su metabolismo principal es hepático, por lo que se debe tener en cuenta esto al aplicarlo en el paciente con hepatopatía o insuficiencia hepática, ya que el perfil farmacocinético se verá alterado. (Nguyen, 2017)

Sus metabolitos no son activos, su metabolismo se ve seriamente afectado en el hepatopata. En pacientes con falla hepática aumenta la vida media a 7.5 hr versus 2.6 hr en el competente, al igual que el volumen de distribución aumenta de 2.2 L/kg a 3.2 L/Kg. (Hernandez-Bernal, 2016)

Sedación:

La particularidad de la dexmedetomidina es que produce un estado de sedación que asemeja al sueño fisiológico y puede que involucre vías talámicas y corticales. Esto da la facilidad de una transición del sueño al despertar de forma que el paciente coopera y no hay muchos cambios, a diferencia de las benzodiazepinas y los agonistas del GABA, que presentan desinhibición.

Es un sedante ideal de primera línea para el paciente intubado y con apoyo ventilatorio mecánico, ya que pueden progresarse más rápido a la extubación, presentan menos delirium y alteraciones cognitivas, comparado con otros agentes. (Nguyen, 2017)

Tiene la capacidad de producir sedación consciente en la que el paciente aparenta estar dormido, pero despierta de inmediato. (Alfonso, 2012)

Premedicación y ansiolisis:

La variedad de vías de administración y su perfil como ansiolítico tanto en población pediátrica como adulta, especialmente no cooperadora, convierten a la dexmedetomidina en una buena opción para evitar benzodiazepinas.

La aplicación intranasal evita el efecto de primer paso hepático de la vía gastrointestinal y es además fácil de aplicar y mejor tolerado que el midazolam. (Nguyen, 2017)

Anestesia y sedación para procedimientos:

Se puede utilizar dexmedetomidina como único anestésico en ciertos procedimientos que requieren un estado de sedación con paciente despierto como la intubación orotraqueal consciente. Sin embargo, su uso como único agente se limita a procedimientos menores. Como adyuvante de otros agentes anestésico se puede utilizar para procedimientos menores y mayores, sobre todo por brindar un estado en el que no se interrumpe el impulso respiratorio, con un discreto aumento en la PaCO₂ que por medio de una ligera hipercapnia mantiene el estímulo con tendencia a la hiperventilación. (Nguyen, 2017)

Analgesia intraoperatoria y postoperatoria:

Al ser utilizada como adyuvante de anestesia general, ha demostrado disminuir los requerimientos intraoperatorios, extraoperatorios y disminuir los puntajes de las escalas de dolor. Al disminuir la CAM y los requerimientos de opioides, disminuye la incidencia de NVPO sin prolongar la recuperación.

Sus efectos hemodinámicos le dan utilidad en técnicas anestésicas que requieran un estado de hipotensión durante el procedimiento. (Nguyen, 2017)

Locorregionales:

Se ha descrito su uso en diferentes técnicas de nervios periféricos, bloqueo neuroaxial y regional endovenoso. Se ha descrito bradicardia en todas las técnicas.

Tiene las siguientes cualidades: Disminuye la latencia del anestésico local, prolonga la duración del bloqueo, reduce puntajes de escalas de dolor, disminuye la cantidad de requerimiento de opioide postoperatorio temprano.

Temblo postoperatorio:

Se le ha asociado su uso a una disminución en el temblor postoperatorio, sin embargo, no es mejor que otras estrategias y agentes. El costo y el requerimiento de monitoreo continuo con su aplicación le limitan aún más para manejo de este trastorno común. (Nguyen, 2017)

Efectos adversos:

La bradicardia es el efecto adverso común de la dexmedetomidina, por lo que su uso se debe de evitar en pacientes con bloqueos cardíacos, bradiarritmias. El segundo efecto más común es la hipotensión que acompaña a la vasodilatación periférica, por lo que no se recomienda en pacientes con estenosis valvulares, estados de hipovolemia y choque.

Contraindicaciones:

Se contraindica en pacientes con hipersensibilidad a la dexmedetomidina, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes con bloqueo cardíaco, uso de B-bloqueadores y calcio antagonistas.

Tramadol:

Opioide sintético utilizado para dolor moderado a severo, entre sus aplicaciones más comunes se encuentra el dolor postoperatorio agudo. Pertenece a la clase agonista y es estructuralmente similar a morfina y codeína. Parte de su mecanismo de acción es la unión a receptores Mu que inhibe la vía de dolor ascendente, además de inhibir la recaptura de serotonina y norepinefrina. La dosis IV para dolor postoperatorio recomendada en el adulto es de 50 mg - 100 mg IV cada 4-6 horas, sin rebasar los 400 mg al día. Sus efectos adversos más comunes son estreñimiento (24-46%), náusea (24-40%), mareo (10-33%), vértigo (26-33%), vómito (9-17%), somnolencia (7-25%). Estos efectos adversos se asocian a la velocidad de infusión, la dosis utilizada y las interacciones

farmacológicas (anestésicos, otros opioides, sedantes), mismos síntomas que suelen retrasar el egreso del paciente del área de recuperación y posteriormente de su estancia hospitalaria. (Vadivelu, 2017)

Buprenorfina:

Opioide sintético derivado de la Tebaína, con una potencia 75-100 veces mayor a la morfina tiene afinidad por receptores Mu, Kappa, Delta, con una lenta disociación de los mismos. Inicio de acción intravenosa es de 5-10 minutos, duración de 6-8 horas, con una vida media aproximada de 4-5 horas. La dosis utilizada en adultos es de 1-3 mcg/kg cada 6 horas, pudiéndose repetir la dosis inicial de hasta 300 mcg cada 30-60 minutos. Como Tramadol, sus efectos adversos son similares y proporcionales a la dosis, velocidad de infusión y las mismas interacciones medicamentosas. Estos efectos suelen ser más notorios con Buprenorfina, comparado con Tramadol. Suelen ser desventajas al momento de egresar al paciente del área de cuidados postanestésicos. (Alcazar-Castro, 2016)

Escala verbal análoga para dolor:

Se trata de una medida unidimensional para dolor, ampliamente utilizada en población adulta por su fácil y práctica aplicabilidad, así como de su comparabilidad en el mismo paciente en diferentes tiempos.

Es una escala continua, usualmente horizontal, con 11 puntos alocados en forma numérica del 0 - 11, donde 0 es ningún tipo de dolor y 11 es el mayor dolor posible, de esta forma entre mayor sea la puntuación, mayor la intensidad de dolor percibido descrito por el paciente. Se puede contestar de forma verbal sin necesidad de que físicamente el paciente trace una línea, a diferencia de la Escala visual análoga.

Toma menos de 1 minuto para completar, es fácil de interpretar y se puede explicar de forma rápida al paciente. (Hawker, 2011)

Escala de sedación Ramsay:

Es una de las escalas más utilizadas en la actualidad, así como una de las más antiguas. La mayoría de las escalas de sedación modernas están

basadas o modifican hasta cierto punto esta escala. Lo describió Ramsay para la evaluación de sedación con alfaxalona-alfadolona. Se identifican en ella 6 diferentes niveles de sedación, en la cual 3 corresponden al paciente despierto y 3 al paciente dormido. Se ha designado como una buena escala para clasificar al paciente en cuidados postanestésicos y tiene buena correlación entre diferentes evaluadores. Por ser una herramienta ampliamente conocida, útil, fácil de aplicar y de interpretar se ha decidido utilizarla en nuestro protocolo para determinar el estado de alerta o sedación del paciente. (Namigar, 2017)

Planteamiento del problema

La fatiga y el dolor postoperatorio son las dos principales causas de convalecencia prolongada posterior a cirugía abdominal.

Recientemente se ha publicado evidencia que atribuye a la dexmedetomidina efectos analgésicos y de prolongación del efecto de los anestésicos locales por más de 24 horas, sin embargo, se trata de un efecto sinérgico, por lo que se requiere más evidencia de los efectos de la dexmedetomidina como tal. (Ge, 2016)

A pesar de diferentes publicaciones que le atribuyen a la dexmedetomidina las diferentes cualidades, no se ha encontrado evidencia de que puede lograr mejorar la evolución de los pacientes que se someten a cirugía abdominal electiva, mejorando los tiempos de movilización, escalas de dolor, fatiga y alta hospitalaria.

El procedimiento de colecistectomía abierta en nuestra unidad hospitalaria aun prevalece a pesar de ser la colecistectomía laparoscópica una de las cirugías cada vez mas realizadas por esta vía. En el Hospital General Tijuana se cuenta con un registro de programación de colecistectomía abierta electiva en el periodo 2017-2018 de 97 casos comparado con solo 9 por la vía laparoscópica.

Justificación

La dexmedetomidina intravenosa en infusión como adyuvante de la anestesia general abierta se encuentra en estudio actualmente, con mayor énfasis en sus propiedades analgésicas perioperatorias, proveyendo analgesia y menor estado de sedación postoperatoria, con una más efectiva alta de los servicios hospitalarios.

Por lo tanto, se estudió el uso de dexmedetomidina intraoperatoria como adyuvante de anestesia general balanceada para control de dolor postoperatorio de los pacientes sometidos a colecistectomía abierta electiva, comparándolo con pacientes sin uso de dexmedetomidina en el manejo anestésico y analgésico.

Así mismo, se pretendía dar entrada a una tendencia a la rápida recuperación y alta hospitalaria de los pacientes que acuden a colecistectomía abierta electiva como parte de un protocolo de recuperación mejorada posterior a cirugía, que desde 1990, Henik Kehlet lo implementó. (Scott, 2015)

El procedimiento quirúrgico y el tipo de pacientes que se intervino y estudió, colecistectomía abierta electiva, provee de una muestra de pacientes a los que se les realiza un procedimiento abdominal alto, que produce dolor de moderado a severo, que no cuentan con contraindicaciones para que se les aplique dexmedetomidina a dosis convencional y cumplen con las características para aplicar una conducta actual compatible con el protocolo ERAS que ha revolucionado la forma en que se da el manejo perioperatorio de múltiples tipos de cirugía. (Scott & Baldini, 2015)

Objetivos

Objetivo general:

Analizar la eficacia del uso de dexmedetomidina intravenosa dentro de la anestesia general balanceada como adyuvante versus una anestesia general libre de dexmedetomidina respecto a la anestesia y analgesia en la realización de colecistectomía abierta electiva en el Hospital General Tijuana.

Objetivos específicos:

- 1.- Evaluar la eficacia de la analgesia postquirúrgica en el paciente operado de colecistectomía abierta electiva que haya recibido dexmedetomidina durante el transquirúrgico y los que no recibieron dexmedetomidina durante el transquirúrgico, utilizando Escala Verbal Análoga para dolor.
- 2.- Registrar y evaluar las variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial) durante colecistectomía abierta con dexmedetomidina y sin dexmedetomidina

Hipótesis

Hipótesis general:

La dexmedetomidina en infusión intravenosa transoperatoria como adyuvante de la anestesia general disminuye la calificación de la Escala Verbal Análoga para dolor en el postoperatorio de pacientes sometidos a colecistectomía abierta.

Hipótesis nula:

La dexmedetomidina en infusión intravenosa transoperatoria como adyuvante de la anestesia general no disminuye la calificación de la Escala Verbal Análoga para dolor en el postoperatorio de pacientes sometidos a colecistectomía abierta.

Materiales y métodos

Tipo de estudio realizado: Ensayo clínico; ciego; aleatorizado.

Universo de estudio:

Pacientes ASA I y II que se sometan a colecistectomía abierta electiva en el Hospital General Tijuana de la Secretaria de Salud del Estado de Baja California.

Tamaño de la muestra:

Se estudio un universo con un total de 24 pacientes, con 14 pacientes en el grupo experimental y 10 pacientes en el grupo control. Se utilizo el software estadístico (<http://www.med.unne.edu.ar>) con margen de error de 5% con un intervalo de confianza de 95%.

Se realizó aleatorización simple utilizando software (www.randomization.com) conformando los dos grupos: Control que recibe infusión intravenosa de solución NaCl 0.9% a razón de 30 ml/hr y grupo dexmedetomidina al cual se le administra infusión intravenosa de dexmedetomidina durante transquirurgico 0.4 mcg/kg/hr.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos sexos

Pacientes de edad entre 18-65 años

Pacientes con estado físico ASA I, II

Pacientes programados electivamente para colecistectomía abierta.

Criterios de exclusión:

Pacientes con bloqueo AV completo

Pacientes con valvulopatías

Pacientes hemodinámicamente inestables

Pacientes en terapia con Beta-bloqueadores, Calcio-antagonistas, Eliglustat, Oxibato de sodio, Valeriana, Vortioxetina.

Pacientes que no den y/o firmen consentimiento debidamente informado

Criterios de eliminación:

Pacientes que presenten complicaciones quirúrgicas durante el procedimiento.

Pacientes que presenten complicaciones anestésicas durante el procedimiento.

Pacientes alérgicos a alguno de los medicamentos usados en el estudio.

Procedimiento

Se estudiaron el total de 24 pacientes, entre 18 y 65 años, seleccionados de forma aleatoria, programados de forma electiva para colecistectomía abierta, con estado físico ASA I o II.

Previo consentimiento informado, los pacientes fueron asignados según su número de aleatorización a dos diferentes grupos: Grupo 1, Dexmedetomidina (Dm) con Anestesia general y Grupo 2, Control (Cn) con Solución fisiológica y Anestesia general. El cegamiento fue de forma simple, siendo el anestesiólogo quien aplica directamente la anestesia.

Los pacientes fueron canalizados por dos vías IV, una en cada extremidad superior, para mantenimiento de la infusión en estudio y la otra para administración del resto de fármacos y fluidos.

Se les realizó monitoreo Tipo I (Presión arterial no invasiva, Electrocardiograma, pulsioximetría) en el Área de recuperación a los pacientes, se premedicaron con Omeprazol 40 mg IV en dosis única, registrándose sus signos vitales basales.

Al arribar a sala se les monitorizo de nuevo, previo a la inducción. Se les colocó en decúbito supino, se colocaron monitores, se pre -oxigeno durante 3-5 minutos con Oxigeno inspirado al 100% vía mascarilla facial simple.

Se realizó inducción con Fentanil 2-3 mcg/Kg, Propofol 2-3 mg/kg y Vecuronio 80-100 mcg/kg, los tres intravenosos y por la otra vía se inició la infusión correspondiente según sea grupo Dm o grupo Cn.

Grupo 1 (Dm), se prepararon 100 mcg de Dexmedetomidina aforado en 100 ml de Solución Fisiológica NaCl 0.9%. Utilizando bomba de infusión volumétrica, se inició infusión al momento de la inducción a razón de 0.4 mcg/kg/hr para el transquirúrgico, deteniéndose la infusión 30 minutos previo al extubar al paciente.

Grupo 2 (Cn), se utilizó Solución Fisiológica en infusión a 30 ml/hr para mantener vena permeable desde la inducción hasta 30 minutos antes del término de la cirugía.

El mantenimiento fue a base de Sevofluorane a 1 CAM, se administraron dosis subsecuentes de Fentanilo y Vecuronio, según lo requiera. 30 minutos previos al finalizar el procedimiento, se administrará Ketorolaco 30 mg IV dosis única y Dexametasona 4 mg IV en los pacientes que no tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Al término de la cirugía se extubó al paciente y egresó del quirófano al área de recuperación de cuidados postanestésicos. Se suplementó con Oxígeno vía puntas nasales a 2 Lt/min. Durante su estadía en recuperación en el área de cuidados anestésicos, se valoró la necesidad de aplicar Tramadol a 1 mg/KG IV o Buprenorfina 150 mcg IV.

Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos constó de diferentes evaluaciones en determinados puntos de tiempo. Los puntos para evaluar fueron: Signos vitales, escala verbal análoga para dolor, escala de Ramsay, todos en el formato de recolección. Se registraron en el preoperatorio en el área de recuperación, en el postoperatorio al ingresar al área de recuperación postanestésica, 1, 8, 16 y 24 horas después de ingresar al área de recuperación

Se registro en el formato de herramienta de recolección de datos durante todo el procedimiento, hasta su salida del área de recuperación, así como registro de efectos adversos o incidentes durante todo el procedimiento y revisiones periódicas en las siguientes 24 horas.

Variables

Variables independientes:

Procedimiento anestésico con dexmedetomidina

Procedimiento anestésico libre de dexmedetomidina

Variables dependientes:

Tensión arterial

Frecuencia cardíaca

Dolor

Sedación

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento voluntario y escrito de cada paciente sometido al estudio, al cual se le informara de los objetivos y procedimientos; asimismo, a todo el personal que participe durante el programa operativo del estudio.

Se protegió la confidencialidad de la información obtenida de los pacientes que participen en el estudio, sin incluirse su identificación y datos personales en las presentaciones o publicaciones que del mismo deriven. Se registrará a cada paciente como Paciente grupo control o Paciente grupo dexmedetomidina, asignándosele un número de participante aleatorio según sea el caso.

Se cumplió con las recomendaciones éticas de la declaración de Helsinki revisada en 2013, del Código Internacional de ética médica, la declaración de Ginebra de la asociación médica mundial y de los códigos sanitarios mexicano, del Estado de Baja California y del Hospital general Tijuana.

Análisis estadístico

En el análisis de datos se utilizó Excel de Microsoft y el paquete estadístico Sigma plot versión 11, en el cual se realizaron medidas de tendencia central (media, desviación estándar, varianza) de cada una de las variables continuas (Frecuencia cardíaca, Tensión arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, escala de Ramsay y escala EVERA para dolor). Para evaluar diferencias significativas en los signos cardíacos, sedación y niveles de dolor se utilizó la prueba estadística t de student con nivel de significancia del 95%.

En la evaluación de los niveles de dolor postquirúrgico se hizo un análisis de varianza (ANOVA) con un error aceptado del 5%.

También se utilizó la prueba estadística Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95% para medir la asociación entre el procedimiento anestésico con dexmedetomidina, la presencia de dolor y el requerimiento de analgesia postquirúrgica con opioides.

Resultados

En total se incluyeron 24 pacientes de los cuales el 50.0%(n=12) eran del género masculino, la edad promedio de la muestra fue de 38.8 ± 11.7 años ($\mu \pm D.E$). En el grupo de pacientes con procedimiento anestésico con dexmedetomidina (grupo denominado Dm) la edad promedio fue de 42.64 ± 12.21 años ($\mu \pm D.E$) e incluyo en total 7 pacientes del género femenino representando el 50.0%. En el caso de los pacientes con procedimiento anestésico sin dexmedetomidina (grupo denominado Cn) la edad de los pacientes fue de 33.40 ± 9.06 ($\mu \pm D.E$) observándose también una distribución porcentual de mujeres del 50% (n=5 pacientes).

Frecuencia cardiaca previa a la infusión: La frecuencia cardiaca basal (antes de la infusión) en el Grupo Dm fue de 77.93 ± 19.68 lpm ($\mu \pm D.E$) y en el grupo Cn fue de 67.40 ± 12.03 lpm ($\mu \pm D.E$), con una $t = -1.49826$ y una $P=0.07414$. Ver Tabla 1.

Frecuencia Cardiaca durante la infusión: La Frecuencia cardiaca al inicio de la infusión (t=0 minutos) de la solución en el Grupo Cn fue de 70.50 ± 12.97 lpm ($\mu \pm D.E$), a los 20 minutos de infusión 75.60 ± 13.31 lpm ($\mu \pm D.E$), y a los 30 min previos a finalizar la cirugía 77.00 ± 11.32 lpm ($\mu \pm D.E$). En el caso del grupo Dm la frecuencia cardiaca al inicio de la infusión de dexmedetomidina fue 77.00 ± 16.56 lpm ($\mu \pm D.E$), a los 20 min, 78.57 ± 14.43 lpm ($\mu \pm D.E$), y a los 30 min previos a finalizar la cirugía la FC fue de 80.71 ± 17.62 lpm ($\mu \pm D.E$). Ver figura 1.

La Tabla 2 ilustra la prueba estadística t de student con el fin de evaluar si se encontraban diferencias significativas entre las frecuencias durante la infusión.

Frecuencia Cardiaca después de la infusión: La Frecuencia cardiaca en el grupo Dm al finalizar la infusión con dexmedetomidina (t=0 horas) fue de 80.36 ± 15.79 lpm ($\mu \pm D.E$), a la hora de terminar la infusión 80.93 ± 15.42 lpm ($\mu \pm D.E$), a las 8 horas la FC fue de 80.50 ± 14.65 ($\mu \pm D.E$), a las 16 horas de 77.93 ± 15.22 lpm ($\mu \pm D.E$) y a las 24 horas de finalizar la infusión la FC fue de 76.93 ± 16.62 lpm ($\mu \pm D.E$).

En el caso del grupo Cn la frecuencia cardiaca al final de la infusión fue 75.90 ± 9.90 lpm, a la primera hora la FC fue de 81.80 ± 7.51 lpm, a las 8 horas del término de la infusión la FC fue de 77.60 ± 9.26 lpm ($\mu \pm D.E.$), a las 16 horas de 74.70 ± 9.73 lpm ($\mu \pm D.E.$) y a las 24 horas de la infusión la FC en el grupo Cn la FC fue de 69.80 ± 9.99 lpm ($\mu \pm D.E.$). Ver figura 2.

La tabla 3 ilustra la prueba estadística t de student con el fin de evaluar si se encontraban diferencias significativas entre las frecuencias cardiacas tras haber terminado la infusión.

Tensión Arterial Sistólica previo a la infusión: La Tensión Arterial Sistólica basal (antes de la infusión) en el Grupo Dm fue de 128.29 ± 19.24 mmHg ($\mu \pm D.E.$) y en el grupo Cn fue de 133.10 ± 19.29 mmHg ($\mu \pm D.E.$), con una $t = 0.60376$ y una $P = 0.27609$. Ver Tabla 4.

Tensión Arterial Sistólica durante la infusión: La TAS al inicio de la infusión ($t=0$ minutos) de la solución en el Grupo Cn fue de 118.00 ± 10.85 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a los 20 minutos de infusión la TAS fue de 115.70 ± 13.43 mmHg ($\mu \pm D.E.$) y a los 30 min previos a finalizar la cirugía fue de 109.50 ± 11.89 mmHg ($\mu \pm D.E.$). En el caso del grupo Dm la TAS al inicio de la infusión de dexmedetomidina fue 118.07 ± 13.05 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a los 20 min la TAS fue de 115.86 ± 12.90 mmHg ($\mu \pm D.E.$) y a los 30 min previos a finalizar la cirugía la TAS fue de 110.29 ± 12.41 mmHg ($\mu \pm D.E.$). Ver figura 3.

Tensión Arterial Sistólica después de la infusión: La TAS en el grupo Dm al finalizar la infusión con dexmedetomidina ($t=0$ horas) fue de 117.21 ± 12.68 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a la hora de haber terminado la infusión fue de 123.36 ± 11.33 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a las 8 horas la TAS fue de 127.36 ± 13.54 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a las 16 horas de 123.07 ± 14.70 mmHg ($\mu \pm D.E.$) y a las 24 horas de finalizar la infusión la TAS fue de 126.71 ± 15.59 mmHg ($\mu \pm D.E.$). En el caso del grupo Cn la TAS al final de la infusión fue 114.40 ± 18.58 mmHg, a la primera hora la TAS fue de 123.90 ± 13.95 mmHg, a las 8 horas del término de la infusión la TAS fue de 124.60 ± 14.26 mmHg ($\mu \pm D.E.$), a las 16 horas de 127.70 ± 14.26 mmHg ($\mu \pm D.E.$) y a las 24 horas de la infusión la TAS en el grupo Cn fue de 129.70 ± 16.40 mmHg ($\mu \pm D.E.$). Ver Figura 4.

La Tabla 5 ilustra la prueba estadística t de student con el fin de evaluar si se encontraban diferencias significativas entre las cifras de tensión arterial sistólica tras haber terminado la infusión.

Tensión Arterial Diastólica previo a la infusión: La Tensión Arterial Diastólica basal (antes de la infusión) en el Grupo Dm fue de 72.57 ± 10.85 mmHg ($\mu \pm$ D.E) y en el grupo Cn fue de 72.10 ± 12.48 mmHg ($\mu \pm$ D.E), con una $t = -0.09862$ y una $P=0.461165$. Ver Tabla 6.

Tensión Arterial Diastólica durante la infusión: La TAD al inicio de la infusión ($t=0$ minutos) de la solución en el Grupo Cn fue de 74.00 ± 11.50 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a los 20 minutos de infusión 73.20 ± 8.44 mmHg ($\mu \pm$ D.E) y a los 30 min previos a finalizar la cirugía 70.90 ± 9.97 mmHg ($\mu \pm$ D.E). En el caso del grupo Dm la frecuencia cardiaca al inicio de la infusión de dexmedetomidina fue 67.57 ± 10.59 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a los 20 min, 69.50 ± 8.68 mmHg ($\mu \pm$ D.E) y a los 30 min previos a finalizar la cirugía la FC fue de 64.93 ± 13.25 mmHg ($\mu \pm$ D.E).

Tensión Arterial Diastólica después de la infusión: La TAD en el grupo Dm al finalizar la infusión con dexmedetomidina ($t=0$ horas) fue de 72.57 ± 10.85 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a la hora de haber terminado la infusión fue de 75.57 ± 7.75 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a las 8 horas la TAD fue de 72.64 ± 10.40 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a las 16 horas de 71.00 ± 11.51 mmHg ($\mu \pm$ D.E) y a las 24 horas de finalizar la infusión la TAD fue de 75.29 ± 8.75 mmHg ($\mu \pm$ D.E).

En el caso del grupo Cn la frecuencia cardiaca al final de la infusión fue 72.10 ± 12.48 mmHg, a la primera hora la TAD fue de 78.60 ± 7.82 mmHg, a las 8 horas del término de la infusión la FC la fue de 75.60 ± 9.42 mmHg ($\mu \pm$ D.E), a las 16 horas de 75.60 ± 8.91 mmHg ($\mu \pm$ D.E) y a las 24 horas de la infusión la TAD en el grupo Cn la TAD fue de 76.40 ± 6.36 mmHg ($\mu \pm$ D.E).

La Tabla 7 ilustra la prueba estadística t de student con el fin de evaluar si se encontraban diferencias significativas entre las cifras de tensión arterial diastólica después de terminar la infusión.

Nivel de sedación previo y durante a la infusión: En el nivel de sedación basal (antes de la infusión) en el Grupo Dm la media de la escala Ramsay fue igual a 2 (Paciente cooperador, orientado y tranquilo) tanto en el grupo Cn como en el Dm. Durante la infusión todos los pacientes del grupo Dm y Cn presentaron niveles de sedación en la escala de Ramsay= igual a 6 (No respuesta).

Después de la infusión en el grupo Dm se observó un nivel de sedación de acuerdo con la escala de 3.0 ± 0.0 inmediatamente después de término de la infusión, disminuyendo la media a 2.43 después de la primera hora hasta lograr un nivel de sedación de 2 (Paciente cooperador, orientado y tranquilo) a partir de las 8 horas post-infusión.

Escala de dolor previo a la infusión: En el nivel de dolor previo a la infusión se observó que en pacientes del grupo Cn la prevalencia de pacientes sin dolor (EVERA=0) fue del 20.0% (n=2 pacientes) y en el caso de dolor leve (EVERA:1 -3) la prevalencia fue del 70.0% (n=7 pacientes) y el 10% (n=1 paciente) presentó dolor moderado (EVERA= 4-6), sin presentar pacientes con dolor severo (EVERA=7-10). Por otro lado, en los pacientes del grupo Dm. el 92.9% de los pacientes padecían dolor leve (EVERA:1 -3) previo a la infusión y el 7.1% de los pacientes no presentó dolor (EVERA=0).

Factores asociados a presencia de Escala de dolor EVERA ≥ 1 : En pacientes con edad >40 años la distribución de pacientes sin dolor (EVERA=0) es del 10.0% (n=1 paciente), la prevalencia de pacientes con escala de dolor EVERA ≥ 1 fue del 90%(n=9 pacientes) de los cuales los 9 pacientes presentaban dolor leve (EVERA:1-3); por otro lado, de los pacientes con edad ≤ 40 años la distribución de pacientes sin dolor fue de 14.3% y el 85.7% de los pacientes con edad ≤ 40 años contaba con Escala de dolor EVERA ≥ 1 (n=9 pacientes) de los cuales el 91.6% (n=11/12 pacientes) padecía de dolor leve (EVERA:1-3) previo a la infusión y el 8.4%(n=1/12 pacientes) dolor moderado (EVERA:4-6).

De la totalidad de pacientes del género masculino el 91.6% (n=11 pacientes) contaba con escala de dolor EVERA ≥ 1 previo al procedimiento anestésico, de los cuales la totalidad correspondía a dolor leve (EVERA:1-3) y solo el

8.4% no presentó dolor; por otro lado en mujeres el 16.7%(n=2 pacientes) no tenían dolor previo al procedimiento anestésico, sin embargo el 83.3%(n=10 pacientes) presentó niveles de EVERA ≥ 1 . Ver tabla 8.

Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y dolor postquirúrgico (t=0 horas): En el grupo Dm el 78.6% no presentó dolor (EVERA=0), y solo el 21.4% (n= 3 pacientes) presentó dolor leve a moderado (EVERA ≥ 1). Por otro lado, el grupo Cn presentó una prevalencia del 30.0% de (n= 3 pacientes) pacientes con dolor leve a moderado, la tabla 9 muestra la Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y dolor postquirúrgico (t=0 horas).

Análisis de varianza de la escala de dolor posquirúrgico según el tiempo transcurrido: En el grupo Dm al terminar el procedimiento quirúrgico (0 horas) se observó una escala de dolor EVERA promedio igual al 0.79 ± 1.58 , durante la primer hora el promedio de escala EVERA fue de 3.00 ± 1.00 , a las 8 horas la escala de dolor promedio fue de 3.1 ± 0.99 , a las 16 horas después del procedimiento quirúrgico la escala de dolor promedio en los 14 pacientes fue de 3.00 ± 0.96 , manteniéndose a las 24 horas después del procedimiento quirúrgico una escala EVERA de 2.9 ± 1.40 . Al igual se puede visualizar en la tabla de tendencias de dolor postquirúrgico en la tabla 13.

La tabla 10 muestra el análisis de varianza de la escala EVERA de dolor según el tiempo postquirúrgico en el grupo Dm.

En el grupo Cn al terminar el procedimiento quirúrgico (0 horas) se observó una escala de dolor EVERA promedio igual al 0.8 ± 1.48 , durante la primer hora, el promedio de escala EVERA fue de 3.9 ± 1.28 , a las 8 horas la escala de dolor promedio fue de 3.2 ± 0.63 , a las 16 horas después del procedimiento quirúrgico la escala de dolor promedio en los 14 pacientes fue de 2.7 ± 0.67 , manteniéndose a las 24 horas después del procedimiento quirúrgico una escala EVERA de 2.62 ± 1.41 .

La tabla 11 muestra el análisis de varianza de la escala EVERA de dolor según el tiempo postquirúrgico en el grupo Cn.

Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y requerimiento de analgesia postquirúrgica: En el Grupo Dm, el 28.6% (n= 4pacientes), requirió analgesia con tramadol y solo el 7.1% (n=1 paciente), en el caso del grupo Cn. La distribución de pacientes que requirieron tramadol postquirúrgico fue del 30% (n=3 pacientes), observándose la misma distribución de pacientes que requirieron buprenorfina (30%). La tabla 12 muestra la asociación entre tipo de procedimiento anestésico y requerimiento de analgesia postquirúrgica.

Discusión

La dexmedetomidina ha jugado un papel cada vez más importante en la medicina crítica y la anestesia desde hace 2 décadas. En la actualidad su utilización en la sala de operaciones en el contexto de la anestesia general balanceada ha visto un gran avance en su entendimiento, su seguridad y sus diferentes beneficios. (Nguyen, 2017).

En nuestro estudio se observó que la dexmedetomidina en dosis baja (0.4 mcg/kg/hr) puede ser utilizado con un amplio margen de seguridad para los pacientes. No encontrándose en ninguno de los casos, los efectos clínicos de toxicidad como bradicardia, hipotensión y sedación posoperatoria que clínicamente tenga impacto negativo. (Gerlach, 2007).

La frecuencia cardiaca fue similar tanto en el grupo experimental como en el control, sin diferencia significativa ($P= 0.07414$). La tensión arterial sistólica y la diastólica al igual sin diferencias significativas entre ambos grupos ($P= 0.27609$ y $P= 0.461165$, respectivamente. Lo que demuestra que a dosis baja y sin un bolo intravenoso previo, la infusión puede aplicarse de forma segura en este tipo de pacientes, como se ha ido reportando en diferentes tipos de reportes de manejo intraoperatorio de la dexmedetomidina. (Ge, 2016, Hernández-Bernal, 2016).

La clasificación de Ramsay en el postoperatorio presentó un perfil esperado en el grupo con dexmedetomidina con una clasificación 3 (dormido, pero responde a ordenes verbales) en todos los participantes que se encontraban en clasificación 2 a la hora de haberse detenido la infusión en todos los pacientes del grupo.

Con respecto al objetivo principal de este estudio se encontró que la intensidad del dolor postoperatorio en el grupo experimental, medido a través de la EVERA en la primera hora del postoperatorio, presento un valor menor al del grupo control con un 78.6% del total con un EVERA de 0 vs un 70% (OR 0.64), otorgando un mejor control del dolor postquirúrgico en este grupo en comparación con el control. En el transcurso de las 3 mediciones subsecuentes se igualan los grupos y no presentan una diferencia significativa a las 24 horas ($P= 0.4942$). Esto podría explicarse por la vida media del fármaco al tiempo de haberse detenido la infusión, 30 minutos previos a la emersión anestésica, algo que podría haberse esperado siendo que ya se ha utilizado en una infusión continúa controlada por el paciente combinada con fentanil para control de dolor posotperatorio para gastrectomía (Kim, 2017).

En cuanto a los requerimientos de analgésicos opioides posotperatorios en nuestro estudio, a un total de 7 se les aplico Tramadol y a 4 se les aplico Buprenorfina. No presentaron diferencia significativa entre los grupos, con un requerimiento de tramadol en el grupo Dm de 28.6% vs 30% en el grupo Cn, (O.R. 0.93, $P= 0.47$), pero si fue mayor la utilización de Buprenorfina entre grupos, Dm 7.1% vs 30% grupo Cn (OR 0.18, $P= 0.09$). Considerando el hecho que a todos los pacientes se les aplico algún tipo de analgésico intraoperatorio no opioide, se podría esperar que la tolerancia al dolor sea aceptable, teniéndose EVERA de dolor leve a moderado solamente, en ambos grupos de nuestro estudio. Sin embargo, podríamos inferir que un procedimiento que produjera EVERA más alto, podríamos ver la necesidad de mayor intervención en cuanto al manejo analgésico de los pacientes del grupo sin dexmedetomidina, como se ha visto ya en diversos estudios que tratan este apartado en particular (Ge, 2016, Gritsenko, 2014). Al igual debemos de considerar que el uso mayor de opioides, pero sobre todo Buprenorfina, entorpece los esfuerzo de evolucionar y dar de alta al paciente desde la unidad de cuidados posanestésicos, así como del hospital, por la presencia de sus efectos adversos (Alcazar-Castro, 2016) (Tang, 2017). Tanto que se trata de minimizar el uso en la nueva tendencia de la pronta

recuperación de los pacientes postoperados (Scott & Baldini, 2015. Tonner, 2017).

Conclusiones

En nuestro estudio se observó que el uso de una infusión intraoperatoria de dexmedetomidina logró una disminución en la intensidad de dolor postoperatorio, siendo notorio en la primera hora del postoperatorio, así como la segura aplicabilidad a una baja dosis sin necesidad de bolo inicial.

El impacto hemodinámico en este grupo de pacientes es favorable ya que no modifico las variables que se midieron, sin necesidad de intervención por parte del anesthesiologo.

Una limitante de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, ya que no hubo la cantidad de candidatos a dicho procedimiento y a nuestro estudio por causas ajenas al servicio de anestesiología de nuestro hospital.

Podemos concluir que el uso de dexmedetomidina como adyuvante de la anestesia general balanceada, en la analgesia posoperatoria en cirugía de colecistectomía abierta no representa una alternativa al manejo convencional.

A pesar de los resultados obtenidos en este estudio, se deberá continuar con más estudios en nuestro hospital con un mayor número de muestra para poder confirmar o descartar la efectividad de la dexmedetomidina como adyuvante en la analgesia multimodal del paciente sometido a cirugía abdominal alta, ya que la muestra que se alcanzo no es representativa de otro tipo de cirugías que generan mayor dolor postoperatorio en nuestra unidad, así como diferentes grupos cohorte a diferentes dosis para determinar la utilidad y seguridad de este fármaco para llegar a poder implementarlo como parte de un protocolo de recuperación postoperatoria mejorada.

Tuvimos la percepción en el grupo experimental, al momento de la emersión, que presentaron una extubación con menos reactividad asociada al tubo orotraqueal.

Bibliografía

- 1) Nguyen, V. (2017). Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clin.* 35: 233-245.
- 2) Hernandez-Bernal, C. (2016). Anestesia con infusión de dexmedetomidina en cirugía maxilofacial. *Rev Mex Anesthesiol*, 39: S117-S120.
- 3) Alfonso, J. (2012). Dexmedetomidina: rol actual en anestesia y cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1: 118-133.
- 4) Ge, D-J. (2016). Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized clinical trial. *Nature Sci Rep.* 6; 21514.
- 5) Jessen Lundorf L. (2016) Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD010358.
- 6) Kim, N-Y. (2017). Effects of dexmedetomidine in combination with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on pain attenuation after open gastrectomy in comparison with conventional thoracic epidural and fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Int J Med Sci.* 14 (10): 951-960.
- 7) Scott, M. Miller, T. (2015). Patophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiology Clin* (33) 79-91.
- 8) Carrillo-Torres, O. (2014). Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. *Rev Mex Anesthesiol* (37): 27-34.
- 9) Tang, C. (2017). Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J Pain Res*, 10: 1899-1904.
- 10) Gerlach, A. (2007). Dexmedetomidine: an updated review. *Annals of pharmacotherapy*, 41: 245-254.
- 11) Del Angel, R. (2004). Analgesia preventiva postoperatoria con dexmedetomidina en hernioplastia inguinal. *Gac Med Mex.* 142 (1): 9-12.

- 12) Gritsenko, K. (2014). Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* (28) 59–79.
- 13) Tonner, PH. (2017). Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* , doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.004.
- 14) Chou, R. (2016). Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The journal of pain* (17) 131-157.
- 15) Fawcett, W. Baldini, G. (2015). Optimal analgesia during major and laparoscopic abdominal surgery. *Anesthesiology Clin* (33)65–78.
- 16) Baldini, G. Fawcett, W. (2015). Anesthesia for colorectal surgery. *Anesthesiology Clin* (33) 93-123.
- 17) Lester, L. (2015). Anesthetic considerations for common procedures in geriatric patients. *Anesthesiology Clin* (33) 491- 503.
- 18) Goubaux, B. (2015). Anestesia para cirugía abdominal por laparotomía en el adulto. *EMC - Anestesia y reanimación*. (41) 1-16.
- 19) Vadivelu, N. (2017). Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol. A comprehensive review. *Anesthesiology Clin* (35): e1-e20.
- 20) Alcázar-Castro, J. (2016). Role of buprenorphine in acute postoperative pain. *Rev Med Hops Gen Mex* (79): 174-180.
- 21) Hawker, G. (2011). Measures of adult pain. *Arthritis care & research* (63) S11; S240-S252.
- 22) Namigar, T. (2017). The correlation among the Ramsay sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanil sedation. *Rev Bras Anesthesiol* (67) 4:347-354.

Anexos

Operatividad de variables.

Escala de Ramsay.

Herramienta de recolección de datos.

Consentimiento informado.

Tabla 1. Distribución de Frecuencia Cardíaca de pacientes de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 2. Distribución de FC durante la infusión de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 3. Distribución de FC después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 4. Distribución de Tensión Arterial Sistólica de pacientes de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 5. Distribución de TAS después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 6. Distribución de Tensión Arterial Diastólica de pacientes de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 7. Distribución de TAD después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido.

Tabla 8. Asociación entre la edad y el género de los pacientes con la presencia de escalas de dolor EVERA ≥ 1 antes del procedimiento anestésico.

Tabla 9. Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y dolor postquirúrgico (t=0 horas).

Tabla 10. Análisis de Varianza en Escala de dolor EVERA en el grupo Dm.

Tabla 11. Análisis de Varianza en Escala de dolor EVERA en el grupo Cn

Tabla 12. Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y requerimiento de analgesia postquirúrgica.

Tabla 13. Tendencias de dolor postquirúrgico.

Figura 1. Distribución de la FC media durante la infusión de acuerdo con el grupo.

Figura 2. Distribución de la FC media después de la infusión de acuerdo con el grupo (n=24).

Figura 3. Distribución de la TAS media durante la infusión de acuerdo con el grupo.

Figura 4. Distribución de la TAS media después de la infusión de acuerdo con el grupo.

Dependientes	Definición	Medición
Tensión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas	Milímetros de mercurio; se utiliza un baumanómetro digital colocado en el brazo izquierdo, cada 5 minutos, con el monitor disponible en la máquina de anestesia, marca Drager, Modelo Infinity Delta XL, con los adecuados controles y calibración semestral correspondiente.
Frecuencia cardíaca	Es el número de contracciones miocárdicas que producen un latido por una unidad de tiempo	Latidos por minuto; se utiliza un pulsioxímetro digital colocado en dedo índice de la mano derecha, cada 5 minutos, con el monitor disponible en la máquina de anestesia, marca Drager, Modelo Infinity Delta XL, con los adecuados controles y calibración semestral correspondiente.
Dolor	Experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión real o potencial.	Escala verbal análoga para dolor; el encargado realizará un cuestionario de forma verbal al paciente, preguntándosele si tiene dolor del 0 – 10, 0 siendo nada y 10 el mayor dolor posible.
Sedación	Estado de consciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos poco placenteros mientras se mantienen en una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o estímulos táctiles.	Escala de Ramsay; Se realizará una exploración física consistente con los puntos evaluados en cada rubro de la escala de Ramsay para sedación, ya anexada a este protocolo.
Independientes		
Procedimiento anestésico con dexmedetomidina	Grupo experimental	Se denotará si pertenece a este grupo o no, indicándose en la herramienta de recolección de datos.
Procedimiento anestésico sin dexmedetomidina	Grupo control	Se denotará si pertenece a este grupo o no, indicándose en la herramienta de recolección de datos.

Tabla 1 Operatividad de las variables

Escala de sedación de Ramsay

Calificación	Descripción
1	Con ansiedad y agitación o inquieto
2	Cooperador, orientado y tranquilo
3	Somnoliento. Responde a estímulos verbales.
	Dormido
4	Respuesta rápida a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo.
5	Respuesta perezosa a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo.
6	Ausencia de respuesta a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo.

Hospital General Tijuana

Hoja de recolección de datos

Título del protocolo: Infusión de Dexmedetomidina intravenosa transoperatoria como adyuvante para disminuir puntaje de escala de dolor en el postoperatorio de colecistectomía abierta en el Hospital General Tijuana.

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ ASA: _____ Peso: _____ Numero de paciente: _____

Diagnóstico preoperatorio: _____

Diagnóstico postoperatorio: _____

Cirugía programada: _____

Cirugía realizada: _____

Toxicomanías activas: si__ no__ Especificar: _____

Grupo: Dm_____ Cn_____

Analgesia intraoperatoria: _____

Hora de ingreso a sala de recuperación: _____

	Basal	Inf min 0	Inf min 20	Inf fin	Hora 0	Hora 1	Hora 8	Hora 16	Hora 24
FC									
TA									
Sat O2									
Ramsay									
EVERA									

	Hora 0	Hora 1	Hora 8	Hora 16	Hora 24
Buprenorfina					
Tramadol					

Hora de egreso de sala de recuperación: _____

Comentarios: _____

Nombre de quien recolecta los datos:

Consentimiento informado

Título del estudio: Infusión de dexmedetomidina intravenosa transoperatoria como adyuvante para disminuir puntaje de escala de dolor en el postoperatorio de colecistectomía abierta en el Hospital General Tijuana

Investigador principal: Dr. Heberto Schramm Hernández, residente de anestesiología

Sede: Hospital General Tijuana

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación clínica. Antes de decidir si participa o no, siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento informado en el que usted autoriza que se le aplique el medicamento.

-Justificación y objetivo del estudio: La disminución del dolor evaluado por escala verbal análoga, así como la disminución del requerimiento de medicamentos para el dolor.

-La dexmedetomidina es un medicamento ya aprobado por organismos oficiales en México y otras partes del mundo. Es utilizado de forma segura para anestesia en diferentes tipos de cirugías, sin embargo, se debe advertir de la posibilidad de diferentes riesgos.

-El estudio consistirá en aplicar por la vena Solución salina 100 mililitros el cual puede llevar el medicamento experimental (Dexmedetomidina a 0.4 mcg/kg/hr) o liquido solución salina sin medicamento, sin que usted sepa cuál de los dos va a recibir.

-Posibles riesgos y molestias: aparición de presión arterial baja, frecuencia cardiaca baja, náusea, vómito, cambios en la velocidad del latido cardiaco, sedación, somnolencia, paro cardiaco, paro respiratorio.

-Interacciones con otros medicamentos: Si usted toma o tomaba recientemente Eliglustat, Oxibato de sodio, Valeriana, Vortioxetina, Betabloqueadores y Calcioantagonistas, no será candidato al estudio ya que pueden presentar efectos adversos no deseados y peligrosos para su salud.

-Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Existen otros medicamentos que permiten el control del dolor sin embargo pueden asociarse más frecuentemente con efectos secundarios, adversos.

Yo, _____ paciente que será sometido a cirugía del tipo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. No recibiré remuneración económica de ningún tipo durante y al respecto de este estudio.

En caso de tener dudas de cualquier tipo, favor de comunicarse con el Dr Heberto Schramm Hernández al 044 664 204 96 77, Dra Leticia Santillán Soto al 044 664 341 76 05 o al Comité de Investigación y bioética del Hospital General Tijuana al 684 03 25.

Nombre y Firma del participante:

Fecha: _____

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Nombre y Firma del testigo 1:

Fecha: _____ Parentesco: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Nombre y Firma del testigo 2:

Fecha: _____ Parentesco: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Nombre y Firma del investigador:

Fecha: _____

Tabla 1. Distribución de Frecuencia Cardiaca de pacientes de acuerdo con el grupo incluido(n=24).

	FC basal (lpm)	D.E.	t test	P	p < 0.05
Grupo Cn (n=10)	67.40	12.03	-1.49826	0.07414.	NO
Grupo Dm (n=14)	77.93	19.68			

Lpm: latido por minuto; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 2. Distribución de FC durante la infusión de acuerdo con el grupo incluido (n=24).

	FC (lpm)	D.E	t test	P	p < 0.05
Frecuencia cardiaca al inicio de la infusión					
Grupo Cn (n=10)	70.50	12.97	-1.03307	0.156397	NO
Grupo Dm (n=14)	77.00	16.56			
Frecuencia cardiaca a los 20 minutos de infusión					
Grupo Cn (n=10)	75.60	13.31	-0.51335.	0.306413	NO
Grupo Dm (n=14)	78.57	14.43			
Frecuencia cardiaca 30 minutos previos al fin de la cirugía					
Grupo Cn (n=10)	77.00	11.32	-0.58413.	0.282538.	NO
Grupo Dm (n=14)	80.71	17.62			

lpm: latido por minuto; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 3. Distribución de FC después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido (n=24).

	FC (lpm)	D.E.	t test	P	p < 0.05
FC al finalizar la infusión (t=0 horas).					
Grupo Cn (n=10)	75.90	9.90	-0.78644.	0.219999.	NO
Grupo Dm (n=14)	80.36	15.79			
FC a la primera hora de terminar la infusión (t=1 hora).					
Grupo Cn (n=10)	81.80	7.51	0.16452.	0.435412	NO
Grupo Dm (n=14)	80.93	15.42			
FC a las 8 horas de terminar la infusión (t=8 horas).					
Grupo Cn (n=10)	77.60	9.26	-0.55031.	0.293827.	NO
Grupo Dm (n=14)	80.50	14.65			
FC a las 16 horas de terminar la infusión (t=16 horas).					
Grupo Cn (n=10)	74.70	9.73	0.00000	0.5000	NO
Grupo Dm (n=14)	77.93	15.22			
FC a las 24 horas de terminar la infusión (t=16 horas).					
Grupo Cn (n=10)	69.80	9.99	-1.2051	0.120484.	NO
Grupo Dm (n=14)	76.93	16.62			

Lpm: latido por minuto; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 4. Distribución de Tensión Arterial Sistólica de pacientes de acuerdo con el grupo incluido(n=24).

	TAS basal (mmHg)	D.E.	t test	P	p < 0.05
Grupo Cn (n=10)	133.10	19.29	0.60376	.27609.	NO
Grupo Dm (n=14)	128.29	19.24			

TAS tensión Arterial Sistólica; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 5. Distribución de TAS después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido (n=24).

	TAS (mmHg)	D.E.	t test	P	p < 0.05
TAS al finalizar la infusión (t=0 horas).					
Grupo Cn (n=10)	114.40	18.58	0.44225	0.331311	NO
Grupo Dm (n=14)	117.21	12.68			
TAS a la primera hora de terminar la infusión (t=1 hora)					
Grupo Cn (n=10)	123.90	13.95	0.10516	0.458602	NO
Grupo Dm (n=14)	123.36	11.33			
TAS a las 8 horas de terminar la infusión (t=8 horas)					
Grupo Cn (n=10)	124.60	14.26	-0.48117	0.317572	NO
Grupo Dm (n=14)	127.36	13.54			
TAS a las 16 horas de terminar la infusión (t=16 horas)					
Grupo Cn (n=10)	127.70	19.01	-0.67351	0.253819	NO
Grupo Dm (n=14)	123.07	14.70			
TAS a las 24 horas de terminar la infusión (t=16 horas)					
Grupo Cn (n=10)	129.70	16.40	0.45267	0.327608	NO
Grupo Dm (n=14)	126.71	15.59			

Lpm: latido por minuto; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 6. Distribución de Tensión Arterial Diastólica de pacientes de acuerdo con el grupo incluido(n=24).

	TAD basal (mmHg)	D.E	t test	P	p < 0.05
Grupo Cn (n=10)	72.10	12.48	-0.09862.	0.461165	NO
Grupo Dm (n=14)	72.57	10.85			

TAD: Tensión Arterial Diastólica; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

Tabla 7. Distribución de TAD después de la infusión de acuerdo con el grupo incluido (n=24).

	TAD (mmHg)	D.E	t test	P	p < 0.05
TAD al finalizar la infusión (t=0 horas).					
Grupo Cn (n=10)	72.10	12.48	-0.09862	0.461165	NO
Grupo Dm (n=14)	72.57	10.85			
TAD a la primera hora de terminar la infusión (t=1 hora)					
Grupo Cn (n=10)	78.60	7.82	0.94012	0.178682	NO
Grupo Dm (n=14)	75.57	7.75			
TAD a las 8 horas de terminar la infusión (t=8 horas)					
Grupo Cn (n=10)	75.60	9.42	0.71331	0.241577	NO
Grupo Dm (n=14)	72.64	10.40			
TAD a las 16 horas de terminar la infusión (t=16 horas)					
Grupo Cn (n=10)	75.60	8.91	-1.05573	0.151274	NO
Grupo Dm (n=14)	71.00	11.51			
TAD a las 24 horas de terminar la infusión (t=24 horas)					
Grupo Cn (n=10)	76.40	6.36	0.34239	0.367655	NO
Grupo Dm (n=14)	75.29	8.75			

Lpm: latido por minuto; D.E Desviación Estándar, P: probabilidad.

La tabla 8 presenta la asociación entre la edad y el género de los pacientes con la presencia de escalas de dolor EVERA ≥ 1 antes del procedimiento anestésico.

	EVERA ≥ 1 (n=21)		EVERA =0 (n=3)		Odds Ratio	Intervalo de confianza 95% al		p
	n	%	n	%		Bajo	Alto	
Edad								
>40 años (n=10)	9	90.0	1	10.0	1.5	0.12	19.23	0.4046
≤ 40 años (n=14)	12	85.7	2	14.3				
Genero								
Masculino (n=12)	11	91.6	1	8.4	3.30	0.29	37.10	0.1921
Femenino (n=12)	10	83.3	2	16.7				
Grupo Cn (n=10)	8	80.0	2	20.0				

Tabla 9. Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y dolor postquirúrgico (t=0 horas).

	EVERA ≥ 1 (n=6)		EVERA =0 (n=18)		Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%		p
	n	%	n	%		Bajo	Alto	
DOLOR LEVE A MODERADO								
Grupo Dm (n=14)	3	21.4	11	78.6	0.64	0.09	4.09	0.4942
Grupo Cn (n=10)	3	30.0	7	70.0%				

Tabla 10. Análisis de Varianza en Escala de dolor EVERA en el grupo Dm (n=14).

Grupo Dm (n=14)		Tiempo postquirúrgico.					
	0 horas	1 horas	8 horas	16 horas	24 horas	Total	
	N	14	14	14	14	14	70
	$\sum X$	11	42	43	42	40	178
	Media	0.79	3	3.07	3	2.86	2.54
	$\sum X^2$	41	140	145	138	120	584
	D.E	1.58	1.01	0.99	0.96	0.66	1.38
	Análisis de Varianza						
		suma de cuadrados	Df	Media cuadrática	F	p	
	Inter grupos	54.37	4	13.60	11.47	< 0.00001	
Intragrupo	77	65	1.20				
Total	131.37	69					

Tabla 11. Análisis de Varianza en Escala de dolor EVERA en el grupo Cn (n=10).

Grupo Cn(n=10)		Tiempo postquirúrgico					
		0 horas	1 horas	8 horas	16 horas	24 horas	Total
	N	10	10	10	10	10	50
	ΣX	8	39	32	27	25	131
	Media	0.8	3.9	3.2	2.7	2.5	2.62
	ΣX²	26	167	106	77	65	441
	D.E	1.48	1.28	0.63	0.67	0.53	1.41
	Análisis de Varianza						
		suma de cuadrados	Df	Media cuadrática	F	p	
	Inter grupos	53.08	4	13.27	13.35906	< .00001	
Intragrupo	44.70	45	0.9933				
Total	97.78	49					

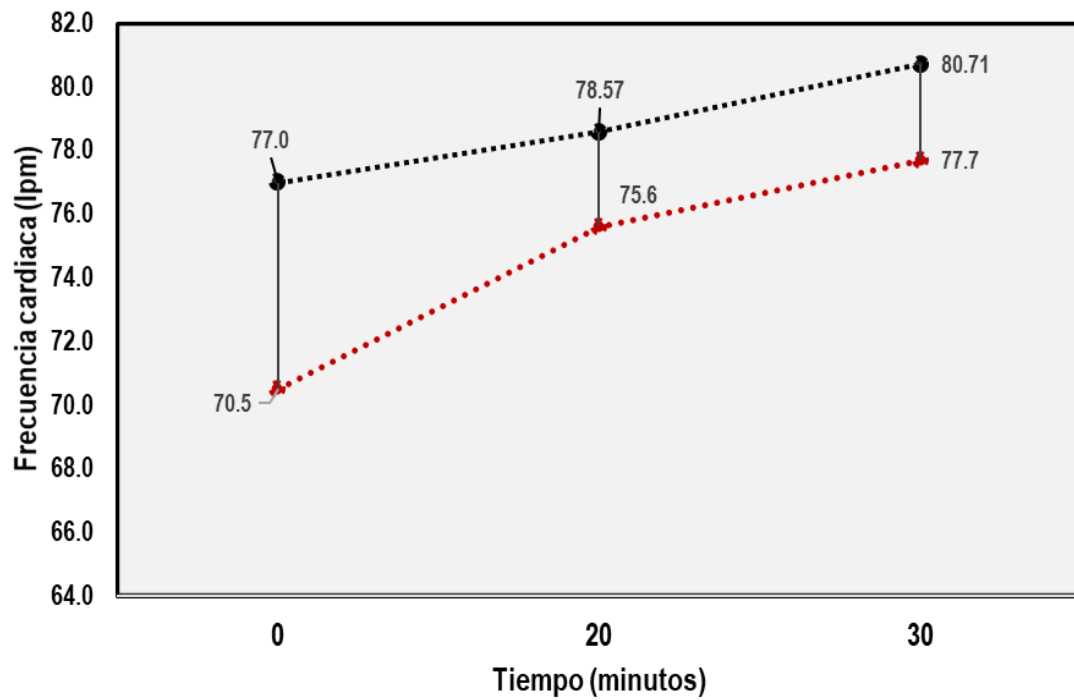
Tabla 12. Asociación entre tipo de procedimiento anestésico y requerimiento de analgesia postquirúrgica.

	Si Requirió Analgesia (n=11)		No Requirió Analgesia (n=13)		Odds Ratio	Intervalo de confianza 95% al		p
	n	%	n	%		Bajo	Alto	
Tramadol								
Grupo Dm (n=14)	4	28.6	10	71.4	0.93	0.16	5.54	0.47
Grupo Cn (n=10)	3	30.0	7	70.0				
Buprenorfina								
Grupo Dm (n=14)	1	7.1	13	92,9	0.18	0.02	1.97	0.09
Grupo Cn (n=10)	3	30.0	7	70.0				

Tabla 13. Tendencias de dolor postquirúrgico.

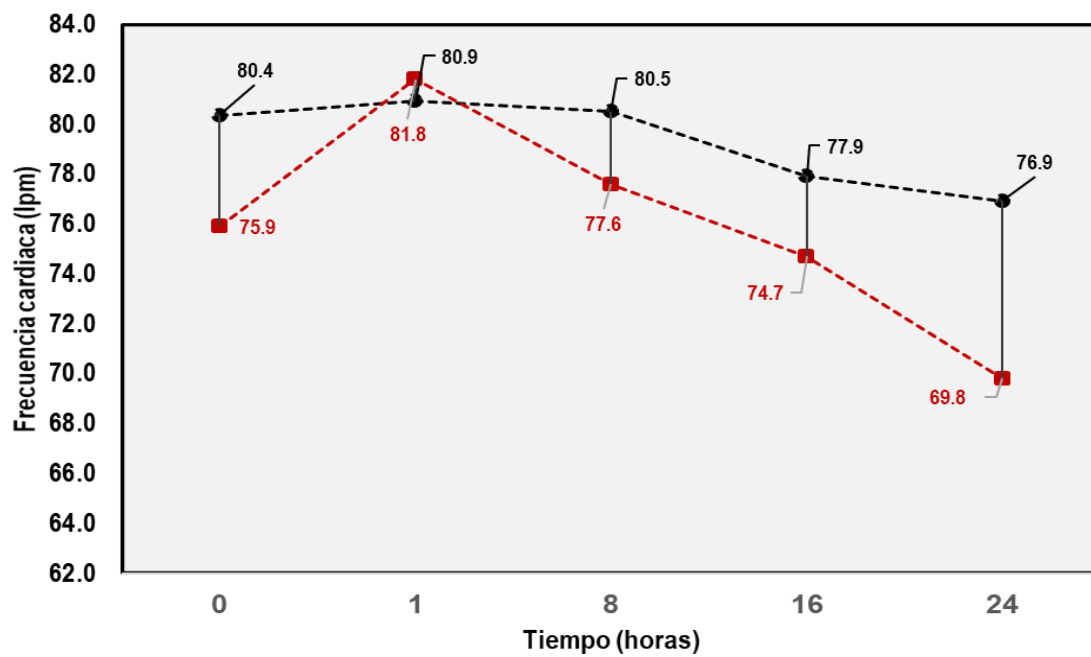
	Escala de dolor	0 horas		1 hora		8 horas		16 horas		24 horas	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo Dm	nada	11	78.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	leve	1	7.1	10	71.4	9	64.3	10	71.4	12	85.7
	moderado	2	14.3	4	28.6	5	35.7	4	28.6	2	14.3
Grupo Cn	nada	7	70.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	leve	2	20.0	6	60.0	7	70.0	9	90.0	10	100.0
	moderado	1	10.0	4	40.0	3	30.0	1	10.0	0	0.0

Figura 1. Distribución de la FC media durante la infusión de acuerdo con el grupo (n=24).



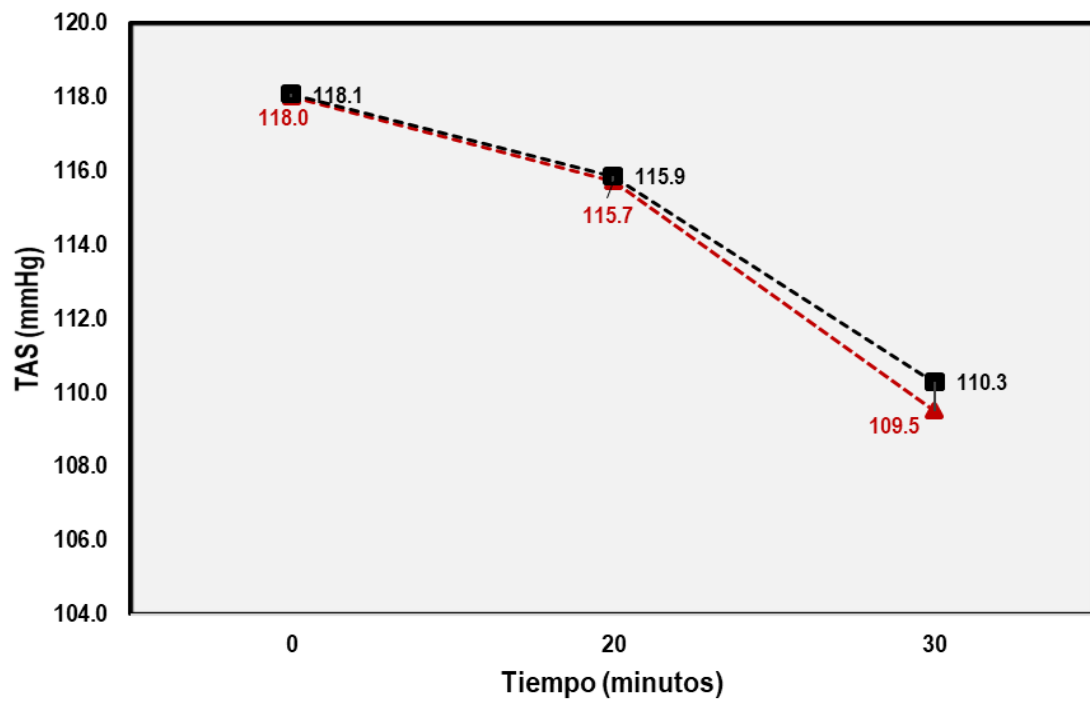
(----) Grupo Dm (----) Grupo Cn

Figura 2. Distribución de la FC media después de la infusión de acuerdo con el grupo (n=24).



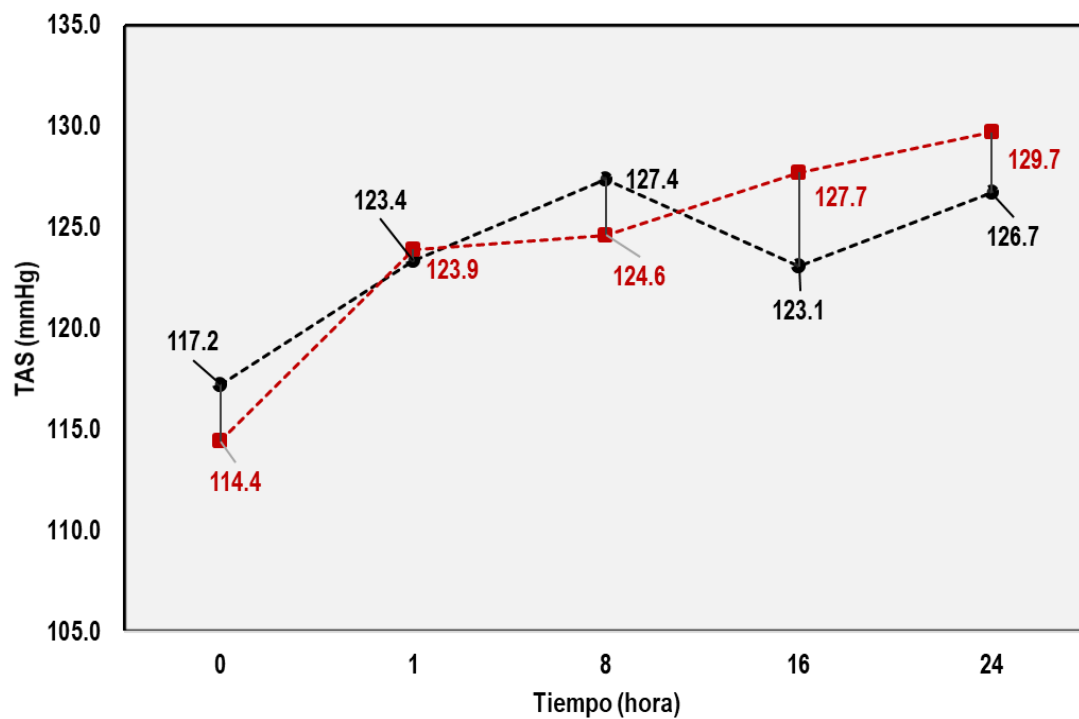
(----) Grupo Dm (----) Grupo Cn

Figura 3. Distribución de la TAS media durante la infusión de acuerdo con el grupo (n=24).



(----) Grupo Dm (---) Grupo Cn

Figura 4. Distribución de la TAS media después de la infusión de acuerdo con el grupo (n=24).



(----) Grupo Dm (---) Grupo Cn