

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFICACIA DE LA DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL COMO  
PRE MEDICACIÓN PARA SEDACIÓN EN PACIENTES  
TOXICÓMANOS”**

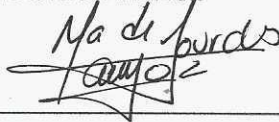
**POR**

**DRA. CAROLINA RÍOS DE LA ROSA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**


**DICIEMBRE 2023**

APROBACION DE TESIS



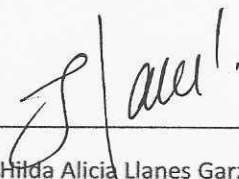
---

Dra. María de Lourdes Tamayo Esquivel  
Directora de Tesis



---

Dra. Gabriela Medina Castro  
Codirector de Tesis



---

Dra. Hilda Alicia Llanes Garza  
Coordinadora de Investigación



---

Dra. Norma Guadalupe López Cabrera  
Jefe de Enseñanza del Servicio de Anestesiología



---

Dr. Med. Dionicio Palacios Rios  
Jefe del Servicio de Anestesiología



---

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Postgrado

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres, María Luisa de la Rosa Bermúdez y Aurelio Rios Hernández, por apoyarme desde siempre. Por alentarme a seguir mis sueños y creer en mí incluso cuando más dudas había, por no dejarme sola a pesar de la distancia, ser pilar en los momentos más difíciles y celebrar mis éxitos como suyos.

Gracias por siempre estar.

A mi hermana Isabel, porque ni todos los kilómetros del mundo podrían separarnos. Gracias por ser el apoyo más grande que pude tener a lo largo de estos cuatro años; por ser cómplice y amiga, por seguirme en todas y cada una de mis locuras y ser mi freno de mano cuando así lo creíste necesario.

Gracias por siempre estar.

A mis abuelos, eternamente agradecida por su paciencia, por estar presentes a pesar de la distancia. A mis tíos Lourdes Rios y Paulino Casanova por ser mis padres en esta aventura llamada residencia, por abrirme las puertas de su casa y ser mi refugio incondicional.

Gracias por siempre estar.

A mis amigos y compañeros de generación, porque ya son familia.  
Simplemente gracias.

A Dios, por nunca soltarme, ser guía y consuelo; por permitirme llegar hasta aquí.

A Pandora, Megara y Timbiriche, por existir y estar.

Agradecimiento especial a mí asesor, la Dra. María de Lourdes Tamayo Esquivel, por confiar en mí, por su apoyo y paciencia; a mi Codirector, la Dra. Gabriela Castro, por su infinita paciencia. Gracias.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	6
Capítulo II. Marco teórico .....	8
Capítulo III. Hipótesis .....	19
Capítulo IV. Objetivos .....	20
Capítulo V. Material y métodos .....	22
Capítulo VI. Resultados .....	44
Capítulo VII. Discusión.....	54
Capítulo VIII. Conclusión .....	61
Capítulo IX. Referencias.....	62
Capítulo X. Anexos .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Anexo 1.</b> Aprobación del Comité de Ética en Investigación . <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
<b>Anexo 2.</b> Aprobación del Comité de Investigación..... <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
<b>Anexo 3.</b> Escalas empleadas en el estudio..... <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
Capítulo XI. Resumen autobiográfico.....	71

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes.....	44
Tabla 2. Características anestésicas de los pacientes.....	45
Tabla 3. Comparación características quirúrgicas entre grupos.....	46
Tabla 4. Comorbilidades y antecedentes de consumo de sustancias de los pacientes.....	47
Tabla 5. Comparación del nivel de sedación de los pacientes durante el seguimiento.....	48
Tabla 6. Comparación de la frecuencia cardíaca de los pacientes durante el seguimiento.....	49
Tabla 7. Comparación de la presión arterial de los pacientes durante el seguimiento.....	50
Tabla 8. Comparación de los niveles de saturación de oxígeno de los pacientes durante el seguimiento.....	51
Tabla 9. Comparación del nivel de dolor de los pacientes durante el seguimiento.....	51
Tabla 10. Comparación del manejo anestésico de los pacientes incluidos en el estudio.....	52
Tabla 11. Comparación del nivel de satisfacción del paciente y del anestesiólogo durante la realización del estudio.....	53

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** En pacientes con antecedente de abuso de sustancias, se requieren también combinaciones de fármacos que puedan ayudar a mantener al paciente en un estado tranquilo durante el procedimiento, y que no causen interacciones con las sustancias que han utilizado, y que ofrezcan una estabilidad hemodinámica y respiratoria adecuada. La dexmedetomidina intranasal ha probado ser un medicamento seguro para este medio, sin embargo, los estudios existentes en su mayoría se limitan a población pediátrica, requiriendo aumentar el contenido de evidencia que permita poder evaluar su eficacia en la población adulta.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la dexmedetomidina intranasal para sedación en pacientes con antecedente de abuso de sustancias sometidos a cirugía bajo anestesia regional

**Material y métodos:** Estudio tipo ensayo clínico experimental, prospectivo, ciego simple, comparativo, longitudinal y aleatorizado en el cual participaron pacientes con antecedente de abuso de sustancias que son programados cirugía que requiera bloqueo neuro axial y/o bloqueo de nervios periféricos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dexmedetomidina intranasal a 1 ug/kg de peso intranasal 30 minutos previo a su ingreso a sala quirúrgica, o un placebo. Se valoraron los signos vitales, nivel de sedación, efectos adversos, entre otros.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 20 pacientes en el estudio, de los cuales 10 recibieron la intervención con dexmedetomidina intranasal y 10 pacientes fueron parte del grupo control. No se encontró diferencias en los puntajes de la escala de

Ramsay, a excepción de al alta, donde se presentó una mayor mediana de puntaje en pacientes que recibieron dexmedetomidina (2 vs. 1 punto,  $P=0.023$ ). No hubo diferencias en la mediana de tiempo a un puntaje Ramsay determinado. No se encontraron diferencias en la comparación de la frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno o dolor durante o después del procedimiento quirúrgico, según aplique. Los puntajes de satisfacción del paciente y del anestesiólogo fueron similares entre grupos durante la realización del estudio.

**Conclusión:** En nuestro estudio, documentamos que el efecto sedativo de la dexmedetomidina es seguro en pacientes con antecedente de abuso de sustancias, y que no se asocia a mayor incidencia de complicaciones durante el periodo transoperatorio, por lo que podría ser una opción terapéutica en este tipo de pacientes.

## Capítulo II. Marco teórico

### 1. Marco teórico

#### Antecedentes de la dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  altamente selectivo. El agonista prototípico de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , la clonidina, desarrollado inicialmente como descongestionante nasal, se introdujo en la práctica clínica en 1966 como fármaco antihipertensivo (1). Sin embargo, se amplió la lista de indicaciones clínicas para esta clase de fármacos debido a una variedad de propiedades farmacológicas. Los efectos beneficiosos bien documentados de los agonistas de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  incluyen ansiolisis, analgesia, sedación y simpaticolisis, lo que hace que estos compuestos sean especialmente adecuados para la anestesia y el período perioperatorio. La dexmedetomidina, al igual que otros agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , incorpora una estructura de imidazolina (1).

La dexmedetomidina es el enantiómero D farmacológicamente activo de la medetomidina (2,3), una sustancia utilizada para la sedación y analgesia en medicina veterinaria durante años (4,5). En comparación con la clonidina, la dexmedetomidina es aproximadamente ocho veces más específica para los adrenorreceptores  $\alpha_2$  con una relación de selectividad  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1 (2, 3,5). En contraste con la clonidina, la dexmedetomidina posee propiedades agonistas



completas y propiedades farmacocinéticas más predecibles, con una vida media de distribución rápida ( $t_{1/2a}$ ) de aproximadamente 6 min y una vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 2 h (3, 5,6).

El desarrollo de la dexmedetomidina, un agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  altamente específico, ha creado un nuevo interés en el uso de los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . La dexmedetomidina fue aprobada en los Estados Unidos a fines de 1999 para infusión continua (hasta 24 h) para sedación/analgesia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y posteriormente en algunos otros países. Sin embargo, como resultado de los efectos farmacológicos profundos y un perfil farmacocinético más favorable en comparación con la clonidina, la dexmedetomidina se ha evaluado en varios otros entornos perioperatorios, pero aún no aprobados. Debe enfatizarse que este uso hasta la fecha es el llamado uso "fuera de etiqueta" (1).

### **Farmacología de la dexmedetomidina**

Los receptores adrenérgicos forman la interfaz entre las catecolaminas endógenas y sus células diana que se distribuyen de forma ubicua en el cuerpo. Además, median los efectos biológicos de muchos agentes farmacéuticos. Se han caracterizado al menos nueve subtipos distintos de receptores adrenérgicos, incluidos tres receptores  $\alpha_1$ , tres  $\alpha_2$  y tres  $\beta$ -adrenérgicos (7, 8–10). Farmacológicamente y mediante la clonación de su ADN complementario, los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  humanos se pueden subdividir en receptores adrenérgicos  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  y  $\alpha_2C$  (11–13). Los  $\alpha_2$ -adrenoceptores se han implicado en

una variedad de funciones fisiológicas. La farmacología de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  es compleja, pero los estudios farmacológicos y el desarrollo de modelos genéticos en ratones han aclarado los efectos fisiológicos mediados por los diferentes subtipos de adrenorreceptores  $\alpha_2$  (11,14, 15–18).

Se ha informado que el subtipo de adrenorreceptores  $\alpha_2A$  es el subtipo predominante en el cerebro y está involucrado en una variedad de funciones fisiológicas, incluidas las acciones anti nociceptivas, sedantes, simpaticolíticos, hipotérmicas y conductuales de los agonistas de adrenorreceptores  $\alpha_2$  (18-22). La estimulación de los adrenorreceptores  $\alpha_2B$  en el músculo liso vascular conduce a la vasoconstricción, lo que provoca la hipertensión inicial después de la administración de agonistas de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  (23), y contrarresta los efectos hipotensores de los agonistas de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  mediados por el subtipo  $\alpha_2A$ . Además, el adrenorreceptores  $\alpha_2B$  parece ser necesario para el desarrollo de la hipertensión inducida por la sal (24), y está implicado en la mediación de la acción anti nociceptivas del óxido nítrico (25, 26,27) así como en la termorregulación central (28,29). Se ha demostrado que el subtipo de adrenorreceptores  $\alpha_2C$  modula la neurotransmisión dopaminérgica, varias respuestas conductuales e induce hipotermia (30,31). Además, este subtipo contribuye a la anti nocicepción espinal de la imidazolina moxonidina en ratones [32]. Sin embargo, los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  conocidos, incluida la dexmedetomidina, no son selectivos de subtipos y, en consecuencia, las acciones farmacológicas de la dexmedetomidina resultan de interacciones con los tres subtipos.

La dexmedetomidina, al igual que otros agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , muestra una respuesta bifásica de la presión arterial dependiente de la dosis. Las dosis altas producen una respuesta hipertensiva provocada por la activación de los adrenerreceptores  $\alpha_2B$  en el músculo liso vascular. Esta es la razón por la que se contraindica la infusión intravenosa rápida de dexmedetomidina. La acción dominante de los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  con concentraciones bajas y clínicamente recomendadas es la hipotensión causada por una simpaticolisis mediada centralmente y por la inhibición de la neurotransmisión en los nervios simpáticos (15, 18,23). La dexmedetomidina posee un efecto bradicardia dependiente de la dosis, mediado principalmente por la disminución del tono simpático y en parte por el reflejo barorreceptor y el aumento de la actividad vagal (5, 15, 16,18).

### **Efectos adversos de la dexmedetomidina**

Como es de esperar por el perfil farmacológico, la bradicardia y la hipotensión son los efectos secundarios más comunes de la dexmedetomidina (33). Por otro lado, varios otros informes publicados han revelado un amplio margen de seguridad para la dexmedetomidina. Una sobredosis accidental en el entorno perioperatorio con la administración de dexmedetomidina hasta 0.5 mg/kg por minuto produjo una sedación excesiva, pero resultó en una hemodinámica estable (34). La dexmedetomidina como agente anestésico intravenoso total (hasta 10 mg/kg por hora) no provocó hipotensión ni bradicardia grave (35). Por lo tanto, los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son predecibles y pueden derivarse de

los efectos farmacológicos del adrenergicos  $\alpha_2$ . La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo para prevenir la hipertensión inicial y la bradicardia refleja, así como una cuidadosa selección y monitorización de los pacientes, hacen de la dexmedetomidina una sustancia con efectos secundarios predecibles que pertenece a una clase farmacológica con un amplio margen de seguridad (5,36).

### **Aplicaciones de la dexmedetomidina**

La dexmedetomidina tiene muchas ventajas sobre los hipnóticos más comúnmente utilizados. Aunque produce efectos sedantes, analgésicos y ansiolíticos (37), a diferencia de otros sedantes, proporciona estabilidad respiratoria al no causar depresión ventilatoria (38). Cuando la dexmedetomidina se administra en infusión continua, se asocia con una respuesta hemodinámica predecible y estable (37,38). Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administra a pacientes con depleción de volumen, vasoconstricción o bloqueo cardíaco grave (39,40), ya que la dexmedetomidina puede causar hipotensión y bradicardia. Además, no hubo evidencia de rebote cardiovascular 24 h después del cese abrupto de la infusión (41). La importancia de la orientación y la capacidad de despertar del paciente están bien establecida en la atención de la unidad de cuidados intensivos (42). La dexmedetomidina es muy adecuada para su uso en el entorno de cuidados intensivos, lo que permite que los pacientes sedados se despierten y orienten rápidamente según lo requieran (43). Curiosamente, este agente no requiere la interrupción antes del destete de la ventilación mecánica. La sedación continua se puede mantener con el uso de

dexmedetomidina durante y después de la extubación. Dado que la dexmedetomidina tiene la capacidad de potenciar los opioides y otros sedantes, este atributo sugiere que estos fármacos pueden administrarse en dosis más pequeñas (39). La dexmedetomidina también reduce los escalofríos en pacientes posoperatorios. Uno de los efectos secundarios de la dexmedetomidina es la boca seca, lo cual es una ventaja durante la intubación con fibra óptica (39).

### **Aplicación de la dexmedetomidina intranasal**

Los fármacos más utilizados para la pre medicación son las benzodiazepinas y la ketamina. Aunque el midazolam tiene un inicio de acción rápido, está lejos de ser un agente de pre medicación ideal debido a una serie de efectos secundarios indeseables como depresión respiratoria, inquietud, deterioro cognitivo, amnesia, etc. (44).

La mayoría de estos fármacos han sido evaluados solamente en población pediátrica. El uso de ketamina como pre medicación en niños se asocia con un aumento de las secreciones salivales y bronquiales, aunque tiene la ventaja de causar menos depresión respiratoria a diferencia del midazolam (45).

Los agonistas adrenérgicos alfa-2 ( $\alpha_2$ ) se han sugerido como una opción para la pre medicación en niños. La dexmedetomidina intranasal se ha utilizado como pre medicación con una ventaja sobre el midazolam oral para lograr niveles más bajos de sedación y ansiedad (46). Una limitante importante de este fármaco es la poca evidencia en adultos, ya que también, la mayoría de los estudios que evalúan

dexmedetomidina intranasal han sido limitados a población pediátrica. La administración intranasal es una forma efectiva de administrar pre medicación y sedación (47).

Cheung et al. Encontraron que la dexmedetomidina intranasal con propofol con sedación controlada por el paciente y alfentanilo confiere una sedación clínica peri operatoria más profunda con un uso significativamente menor de sedantes adicionales durante la endoscopia digestiva alta (48).

Barends et al evaluaron el uso de dexmedetomidina intranasal en adultos mayores con o sin beta bloqueadores. En su estudio, un sujeto presentó hipotensión aguda que requirió efedrina. La presión arterial sistólica disminuyó >30% en 37.5% pacientes que recibieron dexmedetomidina. La presión arterial media disminuyó >30% (>5 min) en el 10%, 20%, 50% y 30% de los sujetos que recibieron 0.5, 1, 1.5 y 2 mcg/kg de dexmedetomidina, respectivamente, independientemente del uso de beta bloqueadores, y la frecuencia cardíaca disminuyó 10-26%. El 20% de los sujetos que recibieron dexmedetomidina no mostraron signos de sedación. De acuerdo con los autores, se encontró que la dexmedetomidina intranasal en sujetos de edad avanzada tuvo un efecto sedante, pero causó una alta incidencia de hipotensión profunda y sostenida independientemente del uso de beta bloqueadores (49).

## 2. Justificación

La dexmedetomidina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  altamente selectivo y representa el agente desarrollado y lanzado más recientemente en esta clase farmacológica. El agonista prototípico de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , la clonidina, desarrollado inicialmente como descongestionante nasal, se introdujo en la práctica clínica en 1966 como fármaco antihipertensivo. Sin embargo, una variedad de propiedades farmacológicas pronto amplió la lista de indicaciones clínicas para esta clase de fármacos. Los efectos beneficiosos bien documentados de los agonistas de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  incluyen ansiolisis, analgesia, sedación y simpaticolisis, lo que hace que estos compuestos sean especialmente adecuados para la anestesia y el período peri operatorio.

La ansiedad preoperatoria también es una preocupación importante para el anestesiólogo, ya que la ansiedad puede aumentar la angustia y reducir el umbral del dolor, lo que lleva a un comportamiento ofensivo. Es una sensación desagradable de miedo y nerviosismo que resulta en una mayor actividad de las células asesinas naturales. Debido a la activación de la respuesta al estrés, los niveles de cortisol y epinefrina aumentan, aumentando así la susceptibilidad a infecciones y enfermedades neoplásicas. La cirugía induce un estado catabólico que conduce a un retraso en la cicatrización de heridas e inmunosupresión

posoperatoria. El alivio de la respuesta de la hormona del estrés es uno de los requisitos previos importantes de la pre medicación. Por lo tanto, es fundamental tratar la ansiedad en el período peri operatorio.

La administración intranasal es cómoda, eficaz y no invasiva. Los medicamentos pueden acceder a la circulación sistémica a través de los vasos sanguíneos del subepitelio en la cavidad nasal y evitar el metabolismo de primer paso hepático. La farmacocinética y la farmacodinámica de la dexmedetomidina intranasal se han evaluado en voluntarios, y el inicio de la sedación clínica ocurre alrededor de 30–45 min después de la administración.

La sedación es importante en el manejo anestésico del paciente, con la finalidad de ofrecer un manejo de calidad. En pacientes con antecedente de abuso de sustancias, se requieren también combinaciones de fármacos que puedan ayudar a mantener al paciente en un estado tranquilo durante el procedimiento, y que no causen interacciones con las sustancias que han utilizado, y que ofrezcan una estabilidad hemodinámica y respiratoria adecuada. La dexmedetomidina intranasal ha probado ser un medicamento seguro para este medio, sin embargo, los estudios existentes en su mayoría se limitan a población pediátrica, requiriendo aumentar el contenido de evidencia que permita poder evaluar su eficacia en la población adulta.



### **3. Planteamiento del problema**

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) publicada en el 2008, el 5.2% de la población de 12 a 65 años ha consumido alguna vez en su vida alguna droga ilícita. Esta tendencia es mayor a la observada en el 2002 (4.6%). Lo anterior puede atribuirse posiblemente a una mayor accesibilidad a dichas sustancias. Del mismo modo, dicha encuesta identificó que el consumo de drogas ilegales es mayor en los hombres (4.6 hombres por cada mujer); sin embargo, cabe destacar que en comparación con lo observado en el 2002, el consumo en mujeres se duplicó en el 2008. Los elementos que pudieran participar en dicha tendencia aún no han sido identificados. (51)

En el último quinquenio, la marihuana y la cocaína son las drogas más consumidas en nuestro país (entre los consumidores de sustancias ilegales corresponden al 70% y 25% respectivamente). Cabe destacar que, en comparación con lo observado en el 2002, ambas sustancias han presentado un incremento en el consumo cercano al 2%. (51)

En la Unión Americana se ha identificado que el 25% de los sujetos que acuden a un consultorio de primer contacto han consumido alguna droga ilícita en algún momento de su vida; y esto ocurre en el 32% de los enfermos hospitalizados. Lo anterior sugiere que en los hospitalizados, la historia de consumo de sustancias ilícitas es mayor. Con base en esta serie de consideraciones, es necesario generar líneas de investigación tendientes a identificar la realidad nacional en este

rubro. Esto debido a que la mitad de los internamientos en México son a consecuencia de un evento quirúrgico. (51)

## **Capítulo III. Hipótesis**

### **Hipótesis alterna**

La dexmedetomidina intranasal tiene una mayor eficacia para alcanzar la sedación comparada con el control, previo al bloqueo neuro axial y/o bloqueo de nervios periféricos en pacientes con antecedente de abuso de sustancias.

### **Hipótesis nula**

La dexmedetomidina intranasal tiene una igual o menor eficacia para alcanzar la sedación comparada con el control, previo al bloqueo neuro axial y/o bloqueo de nervios periféricos en pacientes con antecedente de abuso de sustancias.

## **Capítulo IV. Objetivos**

### **Objetivo primario**

Evaluar la eficacia de la dexmedetomidina intranasal para sedación en pacientes con antecedente de abuso de sustancias sometidos a cirugía bajo anestesia regional

### **Objetivos secundarios**

- Comparar el grado de sedación alcanzado con o sin la dexmedetomidina intranasal.
- Medir si hubo un impacto en el grado de dolor postquirúrgico utilizando la escala verbal en los pacientes.
- Evaluar la satisfacción del anestesiólogo y del paciente mediante una escala de satisfacción Efficacy of Procedural Performance
- Determinar el tiempo de duración del acto quirúrgico en ambos grupos
- Evaluar la frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno en ambos grupos

- Correlacionar variables clínicas y epidemiológicas entre ambos grupos y analizar si existen diferencias estadísticamente significativas mediante análisis estadísticos

## Capítulo V. Material y métodos

### **Tipo de estudio:**

- Estudio de tipo ensayo clínico controlado

### **Diseño del estudio:**

- Según la cronología de las observaciones: Prospectivo
- Según el propósito del estudio: Experimental
- Según el número de mediciones: Longitudinal
- Según el tipo de análisis: Comparativo, analítico
- Estudio aleatorizado
- Ciego simple

### **Duración aproximada del estudio:**

El periodo de reclutamiento será de julio 2023 a septiembre 2023 y el análisis y reporte de resultados será de octubre de 2023 a noviembre de 2023.

Periodo de reclutamiento: 2 meses

### **Tipo de población:**

Se estudiarán pacientes con antecedentes de abuso de sustancias que son programados para cirugías que requieran bloqueo neuro axial y/o bloqueo de nervios periféricos.

## Sitio de la Investigación

Quirófano Central y Quirófano de Cirugía Ambulatoria del Hospital Universitario  
“Dr. José Eleuterio González”

## Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra por medio de una fórmula de diferencia de dos proporciones, considerando una proporción de satisfacción postoperatoria de 0.125 en el grupo de referencia (Chengxiang Lu et al, 2016) y un aumento a 0.683 en el grupo a evaluar, un poder de 95% y un nivel de significancia a dos colas de 0.01, se requirieron **al menos 17 pacientes**. (Velasco et al, 2002).

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.683	0.216511		n = 16.5369111
valor Q1	0.317		0.311364	
valor P2	0.125	0.109375		
valor Q2	0.875			
valor K	15.8			

p1= Proporción esperada de la variable de interés en grupo 1.

p2= Proporción esperada de la variable de interés en grupo 2.

q1= 1-p1 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

$q_2 = 1 - p_2$  (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

K = Constante K determinada por valores de  $z_\alpha$  y  $z_\beta$ .

### Valores de K

Poder					
Nivel significación dos colas	50%	80%	90%	95%	Nivel significación una cola
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005



## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes programados para cirugía electiva que se realice bajo anestesia regional en quirófanos de 5to piso del Hospital Universitario "José Eleuterio González"
- Aceptación por parte del paciente a participar en dicho protocolo y firma de consentimiento informado.
- Genero indistinto.
- Antecedente de abuso de sustancias (mariguana, cocaína, solventes, anfetaminas, cristal, piedra, que hayan sido consumidas por lo menos en el último mes)
- Pacientes de entre 18 a 59 años de edad.
- ASA I y II (Esta escala de valoración hace referencia al estado de salud del paciente denominado de la siguiente forma: ASA I es aquel paciente sin ninguna enfermedad, denominado como paciente sano. ASA II es aquel paciente con alguna enfermedad, pero con adecuado tratamiento, un paciente con padecimientos controlados, sin limitaciones en su función ni incapacidad física)

### **Criterios de exclusión**

- Rechazo por parte del paciente
- Paciente menor de 18 años y mayor de 59 años

- Arritmias del corazón. (Ritmos del corazón que no son normales).
- Angina (Dolor en el pecho que empeore con los esfuerzos, el cual puede llegar a ser tan fuerte que impida el adecuado aporte de sangre y oxigenación del corazón).
- Pacientes con signos vitales inestables)
- Antecedente de alergia a alguno de los medicamentos utilizados.
- Enfermedades graves (Cualquier dolencia o lesión que incapacite temporalmente para la ocupación o actividad habitual de la persona durante un período continuado mínimo de tres meses, y que requiera intervención clínica de cirugía mayor o tratamiento en un centro hospitalario) del hígado, riñón, páncreas o corazón.
- Obesidad grado III (Se toma en cuenta una clasificación brindada por la
- Organización Mundial de la Salud).
- Diagnóstico de enfermedad psiquiátrica en tratamiento.
- • Pacientes que tomen medicamentos para enfermedades psiquiátricas.
- • Pacientes que ya estén participando en otro protocolo de investigación.

### **Criterios de Eliminación**

- Modificación de la técnica anestésica o del manejo quirúrgico
- Hojas de recolección de datos incompletas

## **Procedimientos**

### **Modo de aleatorización:**

Se elaboraron previo al inicio del estudio un total de 20 sobres no traslucidos de los cuales 10 contendrán en su interior una tarjeta identificada como "GED" (Grupo experimental Dexmedetomidina) y 10 sobres con una tarjeta en su interior identificada como "GCP" (Grupo Control Placebo).

Previo al inicio de la cirugía se tomó un sobre, de forma continua, enumerados de acuerdo a una aleatorización previa por un estadista externo al estudio, sin el conocimiento del contenido, para definir el grupo al que perteneció el paciente por medio de grupo "experimental" o grupo "control".

Dicha selección se realizó antes de la cirugía, después de que el paciente haya sido reclutado, incluido en el estudio y que haya otorgado su consentimiento informado verbal y escrito para participar.

La apertura del sobre se realizó por parte del anestesiólogo a cargo de preparar la medicación del paciente y sólo el conoció lo contenido en el interior del sobre.

### **Modo de reclutamiento:**

Cada paciente que cumplió los criterios de selección fue invitado al estudio de forma voluntaria, y se le explicó de qué trata de una forma coloquial, los riesgos y otro tipo de técnicas, que no es obligatorio que participe, así como cualquier duda

que surja, y se le entregó un formato de consentimiento informado escrito que pueda leer detenidamente para dudas, y que debió ser firmado para participar.

La obtención del consentimiento informado por parte de paciente se realizó previo a la cirugía, durante la valoración pre anestésica.

Se informó a la Jefatura del Servicio de Cirugía General acerca de la realización del protocolo esto con la finalidad de llevar a cabo la capacitación del personal de enfermería a cargo durante los procedimientos quirúrgicos de colecistectomía por laparoscopia acerca de la preparación de medicamentos.

Se dividió a la población de estudio en 2 grupos: “Grupo 1: Intervención” y “Grupo 2: Control Placebo”, para un total de 18 pacientes (9 pacientes por grupo).

La técnica anestésica (Anestesia Neuroaxial y Anestesia Regional) fue supervisada por médicos-profesores especialistas en Anestesiología pertenecientes al Servicio de Anestesiología del Hospital y realizada por residentes de Anestesiología, que pertenecen al programa de residencia médica en Anestesiología

### **Técnica anestésica**

Para motivos del estudio, la técnica anestésica no fue explicada a detalle ya que no será motivo de evaluación para el estudio, y fue sujeta a criterio del médico

anestesiólogo tratante, solamente se documentarán los medicamentos y técnica empleada.

### **Protocolo de administración de medicamentos**

Se empleó la Dexmedetomidina intranasal a una dosis de 1 µg/kg

**Grupo 1.** Dexmedetomidina intranasal. Se utilizó a una dosis de 1µg/kg de peso intranasal en el área de preoperatorio 30 min antes del ingreso a sala quirúrgica, previa toma de signos vitales. Esta fue preparada en una jeringa de 1 ml. Como ejemplo de una administración en bolo, a una concentración de 100 µg /ml, si el paciente pesa 70 kg, se administrarán 70 µg de Dexmedetomidina (a la dosis de 1 µg/kg), es decir, 0.7 ml de Dexmedetomidina. Posteriormente el paciente recibió midazolam a .04 mg/kg y cefalotina 1 gr como parte de la pre medicación habitual. Se obtuvieron nuevamente los signos vitales antes de que el paciente sea trasladado a la sala quirúrgica y se aplicó la herramienta escala de Ramsay, una vez en sala quirúrgica el paciente se monitorizó y se tomaron nuevamente los signos vitales. Se administró Fentanilo a 1 µg /kg de peso y si el paciente se encontraba en un Ramsay 1 se aplicaron 2 mg más de Midazolam, se procedió al bloqueo neuro axial o anestesia regional (bloqueo de nervios periféricos) y una vez aplicado se obtuvieron nuevamente los signos vitales. Se aplicó nuevamente la escala Ramsay al inicio de la cirugía y cada hora mientras duró el procedimiento quirúrgico así como el reporte de signos vitales. Una vez finalizado el acto quirúrgico se obtuvieron signos vitales, la escala Ramsay y EVA de dolor antes de salir de quirófano, se obtuvieron signos vitales a su ingreso al área de

recuperación. En el área de recuperación permaneció por espacio de dos horas y previo a su alta fue aplicada por última vez la escala Ramsay y la escala EVA de dolor.

**Grupo 2.** Control. Los pacientes del grupo 2 recibieron placebo (sol. Fisiológica) 0.01 ml/kg de peso 30 min antes de su ingreso a sala quirúrgica, previa tomade signos vitales, esta fue preparada en una jeringa de 1 ml. Como ejemplo de una administración en bolo de solución fisiológica en un paciente de 70 kg se le administraran 0.7 ml de solución fisiológica intranasal. Posteriormente el paciente recibió midazolam a .04 mg/kg y cefalotina 1 gr como parte de la pre medicación habitual. Se obtuvieron nuevamente los signos vitales antes de que el paciente sea trasladado a la sala quirúrgica y se aplicó la herramienta escala de Ramsay, una vez en sala quirúrgica el paciente fue monitorizado y se tomaron nuevamente los signos vitales. Se administró Fentanilo a 1 µg /kg de peso y si el paciente se encontraba en un Ramsay 1 se aplicaron 2 mg más de Midazolam, se procedió al bloqueo neuro axial o anestesia regional (bloqueo de nervios periféricos) y una vez aplicado se obtuvieron nuevamente los signos vitales. Se aplicó nuevamente la escala Ramsay al inicio de la cirugía y cada hora mientras duró el procedimiento quirúrgico, así como el reporte de signos vitales. Una vez finalizado el acto quirúrgico se obtuvieron signos vitales, la escala Ramsay y EVA de dolor antes de salir de quirófano, se obtuvieron signos vitales a su ingreso al área de recuperación.

En el área de recuperación permaneció por espacio de dos horas y previo a su alta se aplicó por última vez la escala Ramsay y la escala EVA de dolor.

Debido a los efectos adversos que pudiera desencadenar el medicamento, se puso una etiqueta que mencionaba la dosis del medicamento y quién preparó el medicamento. El medicamento se administró de forma intranasal y el registro de su aplicación se llevó a cabo en el momento en que se aplicó, por parte de enfermería, quien conocía previamente el resultado de la aleatorización.

El medico anestesiólogo que aplicó el medicamento avisó al enfermero en el área de pre quirúrgicos que la aplicación se realizó, se está realizando y fue finalizada, y el enfermero se encargó de llevar a cabo el registro.

Se valoró el nivel de ansiolisis, sedación - agitación con la escala de sedación de Ramsay, teniendo como sedación adecuada aquellos pacientes que se encontraron en un Ramsay 4, 5 y 6; así como el grado de satisfacción del anestesiólogo y del paciente.

En caso de que el paciente durante el transoperatorio presentara Ramsay 1, 2 y 3 se valoró la administración de midazolam 1 mg intravenoso sin pasar una dosis total de 7 mg; y Fentanilo hasta una dosis total de 3 µg/kg para obtener un grado de sedación con un Ramsay 4, 5 y 6, si el paciente persistía en un Ramsay 1, 2 y 3 se administró Propofol intravenoso en bolos de 10 a 20 mg por dosis para alcanzar un estado de sedación con un Ramsay 4, 5 y 6.

En ambos grupos se administró 1 gr de paracetamol, 60 mg de ketorolaco y tramadol a dosis de 1 mg/kg endovenosos como analgesia, así como dosis analgésica vía epidural con Ropivacaina al 2% si la técnica anestésica fue Anestesia Neuroaxial.

El nivel de dolor evaluó al postoperatorio basal y a las 2 horas con la escala visual análoga (EVA,) considerando un nivel de dolor leve 1-3, moderado 4-6 y severo 7 a 10.

### **Seguimiento intrahospitalario**

Después de haber finalizado la cirugía, el paciente fue trasladado al área de recuperación postquirúrgica, donde permaneció por espacio de 2 horas. A su llegada se obtuvieron signos vitales, se le interrogó acerca de su cantidad y calidad de dolor, respuestas que fueron registradas en una hoja de vaciamiento de datos, los mismos parámetros fueron evaluados a las 2 horas de estancia en recuperación para posteriormente egresarlo a un área de internamiento destinada.

### **Egreso del paciente y monitoreo de seguridad del paciente**

El egreso del paciente fue establecido por el Servicio quirúrgico tratante, previa valoración. Posterior a las 2 horas de seguimiento postoperatorio, el manejo quedó a cargo del equipo Quirúrgico tratante quienes dieron las indicaciones correspondientes según las características del paciente.



Los pacientes se manejaron de forma médica individualizada los síntomas que presenten los pacientes, siempre y cuando esté clínicamente justificado su manejo, bajo juicio de su médico tratante: En caso de que se tenga que ofrecer algún fármaco analgésico diferente al abordado en nuestro estudio, que existan efectos adversos esperados o inesperados, o exista alguna desviación a lo ya indicado en este protocolo, se realizó un reporte de desviación al estudio dirigido a los Comités de Investigación y Ética en Investigación de la Facultad de Medicina, UANL.

## **Variables de estudio**

Se obtuvieron los datos generales del paciente: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, comorbilidades, nivel ASA, tipo y duración de cirugía, complicaciones transoperatorias y postoperatorias asociadas o no al régimen anestésico.

Se valoró el nivel de ansiolisis, sedación y agitación con la escala Ramsay

Se evaluó la cantidad y calidad de dolor, mediante la Escala Visual Análoga (EVA) del dolor, en la cual se dará una calificación entre 0-10, siendo 0 la existencia nula de dolor y el 10 catalogado como el mayor dolor vivido por el paciente. De igual manera se evaluó la satisfacción del paciente y del anesthesiologo

### Cuadro de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
<b>Género</b>	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a varones y mujeres	Características fenotípicas	Cualitativa	Nominal	1=Hombre 2=Mujer
<b>Peso</b>	El peso es una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Peso del paciente en kg	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos
<b>Talla</b>	Distancia vertical de un cuerpo a la superficie de la tierra o a cualquier otra superficie tomada como referencia.	Talla del paciente en metros	Cuantitativa	Discreta	Metros
<b>ASA</b>	El propósito del sistema de clasificación es simplemente evaluar el grado de "enfermedad" del paciente o "estado físico" antes de seleccionar el anestésico o realizar la cirugía.	Clasificación ASA del paciente previo a la cirugía.	Cualitativa	Ordinal	I, II
<b>Técnica anestésica</b>	La anestesia es un tratamiento médico que evita	Documentar el tipo de técnica	Cualitativa	Nominal	1= bloqueo epidural 2= bloqueo

	que los pacientes sientan dolor durante procedimientos como una cirugía, ciertas pruebas de detección y diagnóstico, extracción de muestras de tejido (por ejemplo, biopsias de la piel) y tratamientos dentales.	anestésica que se empleó en el paciente.			subaracnoide o 3=bloqueo epidural + subaracnoide o
<b>Tipo de cirugía</b>	Procedimiento para extirpar o reparar una parte del cuerpo, o para determinar si hay una enfermedad.	Documentar el tipo de cirugía que recibió el paciente.	Cualitativa	Nominal	1= traumatología y ortopedia 2= ginecología 3= cirugía general 4= cirugía plástica 5= urología
<b>Tiempo a la sedación</b>	Tiempo desde que se inicia la administración hasta inicio de sedación.	Tiempo que tarda el paciente en presentar la sedación.	Cuantitativa	Discreta	Minutos
<b>Duración de la cirugía</b>	Tiempo total de la cirugía		Cuantitativa	Nominal	Horas
<b>Duración de la infusión de sedación</b>	Duración de la sedación del paciente.	Tiempo que dura la sedación del paciente.	Cuantitativa	Discreta	Minutos
<b>Escala de Ramsay</b>	Es una escala subjetiva utilizada para medir el nivel de sedación en los pacientes con el objetivo de	Puntaje de la escala obtenido en el paciente	Cuantitativa	Ordinal	-5 a +4 puntos

	evitarla sedación ineficiente o excesiva				
<b>Dolor Postquirúrgico</b>	Dolor de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico	Referido evaluado con Escala visual análoga	Cuantitativa	Ordinal	<p>Nivel 1 Despierto: agitado, ansioso, inquieto</p> <p>Nivel 2 Despierto: colaborador, tranquilo</p> <p>Nivel 3 Somnoliento: responde a órdenes verbales</p> <p>Nivel 4 Dormido: responde a órdenes enérgicas</p> <p>Nivel 5 Dormido: responde al dolor</p> <p>Nivel 6 Dormido: no hay respuesta</p>
<b>Eventos adversos</b>	En medicina, un efecto o evento adverso es un efecto dañino no deseado que resulta de un medicamento u otra intervención, como una cirugía.	Eventos adversos identificados en el paciente durante la cirugía.	Cualitativa	Nominal	<p>Bradicardia</p> <p>Hipo</p> <p>apnea/apnea</p> <p>Hipertensión</p> <p>Hipotensión</p> <p>Mioclonías</p> <p>Amnesia</p> <p>Paro cardiorrespiratorio</p> <p>Otros</p>
<b>Estado actual de la Toxicomanía</b>	Conocer si la toxicomanía del paciente está o no activa		Cualitativa	Nominal	<p>1: activa</p> <p>2: inactiva</p>



### **Plan de análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas por medio de frecuencias y porcentajes,  $n$  (%), y en el caso de las variables continuas, se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Las variables continuas fueron descritas en media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango Inter cuartil, de acuerdo con la prueba anterior.

Para el análisis, se compararon las variables categóricas por medio de la prueba de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron comparadas por medio de la prueba T de Student para muestras independientes o Mann-Whitney.

Se consideró una  $P < 0.05$  como estadísticamente significativa. Los datos se recopilaron y procesaron en el paquete MS Excel 2017, y se analizarán por medio del paquete IBM SPSS versión 25.

### **Aspectos éticos y mecanismos de confidencialidad de los datos**

Se aplicó un consentimiento informado verbal y escrito a las pacientes para la participación en el estudio donde se les explicó la finalidad del estudio, los riesgos y beneficios de su participación. Los datos obtenidos fue resguardados para mantener la confidencialidad de los participantes, y serán de acceso solamente por el equipo de investigación; de tener existir más dudas pudeiron acercarse al Investigador Principal o al Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Los datos del sujeto en investigación fueron resguardados por medio de las iniciales del paciente y un folio individual asignado a cada uno de ellos. El participante fue libre de rechazar o retirar su consentimiento informado sin penalización alguna por parte del equipo de investigación. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y enmendada en 1989, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

El estudio fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para su valoración y aceptación.



Este estudio se realizó en seres humanos y prevaleció el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos considerando el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17.

No se expuso a riesgos ni daños innecesarios al participante y se requirió de su consentimiento para incluir su información en el estudio. Para obtener el consentimiento, se explicó al paciente en qué consiste el estudio, los riesgos, beneficios de participar, así como el objetivo y justificación del estudio. De la misma manera, se le mencionó que no habrá repercusión negativa alguna en caso de no querer participar.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de éstos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

### **Proceso de obtención de consentimiento informado verbal y escrito**

Durante la atención en el quirófano ambulatorio del Servicio de Cirugía General a la paciente se le invitó a participar en el estudio de investigación, que consistió en la aplicación de dexmedetomidina intranasal o no para la sedación en su cirugía. Se documentó su nivel de sedación y algunas variables sociodemográficas, de agitación, ansiedad, amnesia y dolor al postoperatorio, así como el tipo de cirugía que tuvo y la técnica que se usó.

Además, se le explicaron los derechos, los mecanismos de confidencialidad y privacidad de los datos que se obtengan, y de su rol como participante. Se utilizó un consentimiento escrito, y se le explicó al paciente al mismo tiempo en qué consiste, además, se le otorgó una copia de éste para cualquier duda o aclaración. Se explicó al participante que el inicio del estudio inició después de la firma del formato de consentimiento informado en caso de que esté completamente informado y dé su consentimiento verbal y escrito. Durante el procedimiento de obtención de consentimiento informado, debieron estar presentes dos testigos externos al estudio que también firmen el formato de consentimiento informado.

## Cronograma de actividades

2023												
Actividad	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Elaboración de protocolo	x	x										
Registro del protocolo ante el Comité de Investigación					x							
Reclutamiento o y recolección de información							x	x	x			
Captura de datos									x			
Análisis de datos e interpretación de resultados										x		
Redacción de tesis											x	

## Capítulo VI. Resultados

Se incluyeron un total de 20 pacientes en el estudio, de los cuales 10 recibieron la intervención con dexmedetomidina intranasal y 10 pacientes fueron parte del grupo control. En la tabla 1 se comparan sus características basales. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Edad (años)	30 (22-37)	28 (23-47)	0.739
Género			0.136
Femenino	2 (20%)	0 (0%)	
Masculino	8 (80%)	10 (100%)	
Peso (kg)	78 (68-83)	64 (60-73)	0.143
Talla (m)	1.70 (1.66-1.77)	1.70 (1.63-1.78)	0.853
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 (22.5-28.1)	22.6 (21.6-25)	0.19

No se encontró diferencia en las características anestésicas (escalas de valoración) o técnica anestésica empleada en los pacientes (tabla 2).

Tabla 2. Características anestésicas de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
ASA			-
I	0 (0%)	0 (0%)	
II	10 (100%)	10 (100%)	
Mallampati			0.5
1-	8 (80%)	7 (70%)	
2-	2 (20%)	3 (30%)	
Patil-Aldrete			0.5
1-	10 (100%)	9 (90%)	
2-	0 (0%)	1 (10%)	
Belhause-Dore			-
1-	10 (100%)	10 (100%)	
2-	0 (0%)	0 (0%)	
Técnica anestésica	-		0.082
BEC + BSA	10 (100%)	6 (60%)	
BEC	0 (0%)	3 (30%)	
BNP	0 (0%)	1 (10%)	

El principal diagnóstico en los pacientes del grupo de dexmedetomidina y control fue la fractura de tibia, en 50% y 60% de los casos. Todos los pacientes que recibieron dexmedetomidina fueron intervenidos por ortopedia, mientras que 20% de los pacientes del grupo control recibieron un abordaje quirúrgico por cirugía plástica. El tiempo de duración de la cirugía fue similar (tabla 3).

Tabla 3. Comparación características quirúrgicas entre grupos.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Diagnóstico			0.573
Cuerpo extraño	1 (10%)	0 (0%)	
Fractura de calcáneo	1 (10%)	0 (0%)	
Fractura de fémur	2 (20%)	1 (10%)	
Fractura de tibia	5 (50%)	6 (60%)	
Fractura de tobillo	1 (10%)	0 (0%)	
Infección de herida	0 (0%)	1 (10%)	
Lesión de nervio cubital	0 (0%)	1 (10%)	
Cirugía de colgajo	0 (0%)	1 (10%)	
Especialidad			0.237
SME	10 (100%)	8 (80%)	
CPR	0 (0%)	2 (20%)	
Cirugía			0.553
RAFI de calcáneo	1 (10%)	0 (0%)	
RAFI de tibia	3 (30%)	4 (40%)	
RAFI de tobillo	1 (10%)	0 (0%)	
RCFI de fémur	2 (20%)	1 (10%)	
RCFI de tibia	2 (20%)	1 (10%)	
Retiro de bala	1 (10%)	0 (0%)	
Adelgazamiento de colgajo	0 (0%)	1 (10%)	
DIL + VAC	0 (0%)	1 (10%)	
DIL cadera	0 (0%)	1 (10%)	
Transferencia nerviosa	0 (0%)	1 (10%)	
Duración de la cirugía	180 (143-237)	207 (94-325)	0.971

No hubo diferencias en la presencia de comorbilidades o la frecuencia de consumo previo de sustancias entre grupo (tabla 4).

Tabla 4. Comorbilidades y antecedentes de consumo de sustancias de los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Comorbilidad	0 (0%)	1 (10%)	0.5
Consumo de sustancia	-		
Alcohol	8 (80%)	9 (90%)	0.5
Marihuana	5 (50%)	5 (50%)	>0.999
Cocaína	4 (40%)	2 (20%)	0.314
Inhalantes	1 (10%)	0 (0%)	0.5
Crack	2 (20%)	3 (30%)	0.5
Heroína	0 (0%)	0 (0%)	-
Alucinógenos	0 (0%)	0 (0%)	-
Metanfetaminas	5 (50%)	0 (0%)	0.016
Benzodiacepinas	1 (10%)	1 (10%)	0.763

Se realizó una comparación del nivel de sedación entre grupos empleando la escala de Ramsay. No se encontró diferencias en los puntajes de la escala, a excepción de al alta, donde se presentó una mayor mediana de puntaje en pacientes que recibieron dexmedetomidina (2 vs. 1 punto,  $P=0.023$ ). No hubo diferencias en la mediana de tiempo a un puntaje Ramsay determinado (tabla 5).

Tabla 5. Comparación del nivel de sedación de los pacientes durante el seguimiento.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Ramsay			
Inicial	1 (1-2)	1 (1-1)	0.28
30 min	3 (2-4)	2 (2-2)	0.105
1 h	4 (4-5)	4 (3-4)	0.353
2 h	5 (4-5)	5 (4-6)	0.133
3 h	5 (4-5)	5 (4-6)	0.527
4 h	4 (2-4)	5 (3-5)	0.7
5 h	2 (2-2)	4 (3-4)	0.5
6 h	2 (2-2)	3 (3-3)	0.667
Recuperación	3 (2-3)	2 (2-2)	0.105
Alta	2 (2-2)	1 (1-2)	0.023
Tiempo a Ramsay (min)	-		
Ramsay 4	131 (30-150)	147 (117-196)	0.46
Ramsay 5	186 (177-209)	195 (157-256)	0.808
Ramsay 6	177 (150-177)	250 (215-250)	0.333



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la frecuencia cardíaca durante el procedimiento quirúrgico ni posteriormente. Se documentaron 3 casos de bradicardia, 1 (10%) del grupo con dexmedetomidina y 2 (20%) del grupo control, sin diferencias significativas (tabla 6).

Tabla 6. Comparación de la frecuencia cardíaca de los pacientes durante el seguimiento.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Frecuencia cardíaca	-		
Inicial	86 (69-91)	84 (82-92)	0.796
30 min	76 (68-85)	83 (73-92)	0.218
1 h	70 (64-77)	70 (63-84)	0.912
2 h	70 (68-77)	80 (60-110)	0.417
3 h	75 (80-80)	76 (63-103)	0.927
4 h	63 (59-63)	92 (62-92)	0.4
5 h	133 (133-133)	78 (59-78)	0.5
6 h	70 (70-70)	68 (55-68)	>0.999
Recuperación	2 (2-2)	2 (1-2)	0.065
Alta	71 (65-83)	84 (79-94)	0.968
Bradicardia transoperatoria	1 (10%)	2 (20%)	0.5

Tampoco se documentaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de presión sistólica y diastólica durante el seguimiento. Se reportaron 5 (50%) y 4 (40%) casos de hipotensión (PAS <90 mm Hg y/o PAD <60 mm Hg) en los pacientes del grupo intervención y control, sin documentar diferencias significativas (P=0.5) (tabla 7).

Tabla 7. Comparación de la presión arterial de los pacientes durante el seguimiento.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Presión arterial sistólica	-		
Inicial	116 (110-126)	115 (107-132)	0.912
30 min	114 (102-120)	121 (108-132)	0.19
1 h	102 (99-110)	107 (94-113)	0.684
2 h	105 (99-109)	100 (100-115)	0.74
3 h	100 (94-103)	99 (92-115)	0.927
4 h	100 (80-100)	101 (90-101)	>0.999
5 h	66 (66-66)	101 (90-101)	0.5
6 h	70 (70-70)	110 (99-110)	0.667
Recuperación	109 (103-123)	111 (106-120)	0.72
Alta	112 (103-119)	122 (112-129)	0.113
Presión arterial diastólica	-		
Inicial	74 (71-84)	72 (66-80)	0.393
30 min	69 (66-76)	71 (65-79)	0.739
1 h	63 (59-70)	62 (58-71)	0.796
2 h	60 (53-65)	66 (55-70)	0.315
3 h	71 (51-80)	62 (59-72)	0.648
4 h	64 (51-64)	60 (58-60)	0.7
5 h	30 (30-30)	60 (58-60)	0.5
6 h	36 (36-36)	56 (52-56)	0.667
Recuperación	65 (60-74)	71 (65-77)	0.315
Alta	66 (61-76)	73 (69-82)	0.156
Hipotensión transoperatoria	5 (50%)	4 (40%)	0.5

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de saturación de oxígeno al seguimiento, ni se documentaron casos de desaturación durante el transoperatorio (tabla 8).

Tabla 8. Comparación de los niveles de saturación de oxígeno de los pacientes durante el seguimiento.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Saturación de oxígeno	-		
Inicial	98 (96-99)	99 (98-100)	0.28
30 min	98 (96-100)	99 (98-100)	0.247
1 h	100 (97-100)	100 (99-100)	0.853
2 h	100 (99-100)	100 (100-100)	0.962
3 h	100 (98-100)	99 (97-100)	0.788
4 h	100 (100-100)	100 (99-100)	0.7
5 h	100 (100-100)	100 (99-100)	>0.999
6 h	100 (100-100)	99 (98-99)	0.667
Recuperación	99 (99-100)	100 (99-100)	0.605
Alta	100 (99-100)	99 (97-100)	0.356
Desaturación transoperatoria	0 (0%)	0 (0%)	-

No se documentaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de nivel de dolor por EVA en el seguimiento (tabla 9).

Tabla 9. Comparación del nivel de dolor de los pacientes durante el seguimiento.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Nivel de dolor (EVA)	-		
Inicial	0 (0-1)	1 (0-4)	0.143
Recuperación	0 (0-0)	0 (0-0)	>0.999

Alta	0 (0-0)	0 (0-1)	0.211
------	---------	---------	-------

Las dosis de anestésicos fueron similares, sin encontrar diferencias significativas en las proporciones de pacientes en los que se requirió el uso adicional de propofol, atropina o efedrina (tabla 10).

Tabla 10. Comparación del manejo anestésico de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Dosis total			
Midazolam	6 (3-7)	7 (5-7)	0.356
Fentanilo	150 (100-225)	190 (100-220)	0.842
Medicamentos utilizados	-		
Propofol	3 (30%)	7 (70%)	0.089
Atropina	1 (10%)	0 (0%)	0.5
Efedrina	4 (40%)	3 (30%)	0.5
Cambio de técnica	0 (0%)	0 (0%)	-

Los puntajes de satisfacción del paciente y del anesthesiólogo fueron similares entre grupos durante la realización del estudio (tabla 11).

Tabla 11. Comparación del nivel de satisfacción del paciente y del anesthesiólogo durante la realización del estudio.

<b>Variable</b>	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Control</b>	<b>P</b>
Satisfacción del anesthesiólogo	-		
30 min	1 (1-2)	2 (1-3)	0.123
1 h	1 (1-2)	2 (1-2)	0.393
2 h	1 (1-2)	1 (1-2)	0.696
3 h	1 (1-2)	3 (2-3)	0.164
4 h	2 (1-2)	2 (1-2)	>0.999
5 h	4 (4-4)	2 (1-2)	0.5
6 h	4 (4-4)	2 (1-2)	0.667
Satisfacción del paciente	-		
30 min	2 (1-2)	2 (1-2)	0.481
Recuperación	1 (1-1)	2 (1-2)	0.143
Alta	1 (1-1)	1 (1-2)	0.481

## Capítulo VII. Discusión

El efecto sedante de la dexmedetomidina se ejerce subcorticalmente e imita el sueño natural. El área del cerebro con la mayor concentración del receptor alfa2 es el locus coeruleus en la parte superior del tronco encefálico, que es responsable de la excitación, el sueño, la ansiedad y los síntomas de abstinencia debidos a la adicción a las drogas. Se proyecta en dos áreas en el tálamo: el núcleo preóptico ventrolateral y el núcleo tuberomamilar. Cuando se activa el receptor alfa 2, inhibe la adenilil ciclasa. Esto da como resultado la reducción del AMPc, con salida neta de K<sup>+</sup> (a través de canales de K<sup>+</sup> activados por Ca<sup>2+</sup>) e inhibición de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a las terminales nerviosas. Esto hiperpolariza la neurona y suprime la liberación de noradrenalina del locus coeruleus (51).

En el estado despierto, la liberación de noradrenalina del locus coeruleus inhibe el núcleo preóptico ventrolateral. El núcleo preóptico ventrolateral, a su vez, libera menos ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y galanina para inhibir el núcleo tuberomamilar. Luego, el núcleo tuberomamilar queda libre para liberar histamina, que se une a los receptores de histamina en la corteza y las áreas subcorticales, produciendo el estado de vigilia. Durante el sueño normal no REM o con la activación del receptor alfa 2, el control inhibitor noradrenérgico reducido sobre la núcleo preóptico ventrolateral da como resultado un aumento de la liberación de GABA y galanina que, a su vez, inhibe la liberación de histamina de la núcleo

tuberomamilar en la corteza y las áreas subcorticales. Se cree que este efecto final de reducción de la ocupación del receptor de histamina produce el estado hipnótico (52).

El efecto hipnótico central de la dexmedetomidina, por lo tanto, no involucra directamente al sistema GABA y, en consecuencia, no causa deterioro cognitivo o desinhibición, como puede ocurrir con el propofol o las benzodiazepinas (51). Los pacientes están tranquilos y se despiertan fácilmente del sueño con buena comunicación y ejecución de complejos complejos. tareas y luego pueden volver a dormir. El antagonista del receptor alfa 2, atipamezol, revierte la sedación inducida por la dexmedetomidina (52).

Es importante apreciar la posible relación entre el abuso de sustancias y la sedación consciente para poder tratar correctamente a estos pacientes. Para los consumidores de cannabis, existen pocos estudios sobre la interacción entre el cannabis y los agentes sedantes. Sin embargo, un estudio de Flisberg et al. sugirió una interacción entre el cannabis y un agente sedante (propofol). Los consumidores de cannabis en este estudio necesitaron una dosis significativamente más alta de propofol antes de que se les pudiera insertar una máscara laríngea en comparación con el grupo sin cannabis. Esto sugiere que puede haber una correlación entre el consumo y el cannabis y la dificultad para sedar a estos pacientes (53).

Kuczkowski discutió que el consumo de cannabis puede inducir taquicardia y depresión miocárdica. Se sugiere que debido a esto, el cannabis puede agravar los efectos de los agentes anestésicos y, por lo tanto, afectar la presión arterial y la frecuencia cardíaca (54). Algunos médicos solicitan que los pacientes que consumen cannabis se abstengan de hacerlo durante un período de tiempo (hasta 72 horas) antes de recibir sedación consciente durante un procedimiento para reducir la probabilidad de interacciones medicamentosas (55).

En pacientes con antecedente de abuso de sustancias, se requieren también combinaciones de fármacos que puedan ayudar a mantener al paciente en un estado tranquilo durante el procedimiento, y que no causen interacciones con las sustancias que han utilizado, y que ofrezcan una estabilidad hemodinámica y respiratoria adecuada. La dexmedetomidina intranasal ha probado ser un medicamento seguro para este medio, sin embargo, los estudios existentes en su mayoría se han reportado en población pediátrica, requiriendo aumentar el contenido de evidencia que permita poder evaluar su eficacia en la población adulta.

Por lo anterior, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia de la dexmedetomidina intranasal para sedación en pacientes con antecedente de abuso de sustancias sometidos a cirugía bajo anestesia regional, debido a la carencia de estudios que hayan abordado el tema y la gran relevancia que cobra en la actualidad la disposición de opciones farmacológicas de sedación en la atención de este tipo de pacientes.



Llevamos a cabo un estudio donde se estudiaron pacientes con antecedente de abuso de sustancias que son programados cirugía que requirieron bloqueo neuro axial y/o bloqueo de nervios periféricos, en el cual se empleó en un grupo el uso de dexmedetomidina intranasal, buscando una eficacia de sedación. Para ello, nos planteamos diversos objetivos para cumplirse en el trabajo.

En general, las características demográficas basales de los pacientes fueron equiparables, por lo que se demuestra que ambos grupos en el estudios fueron similares con menor riesgo de sesgo. Aunque pareciese que el grado de sedación fue mayor en pacientes en los que se empleó la dexmedetomidina, no fue estadísticamente significativo al control en nuestro estudio. De manera interesante, se encontró que se realizó una comparación del nivel de sedación entre grupos empleando la escala de Ramsay que en el periodo de alta del paciente, se presentó una mayor mediana de puntaje en pacientes que recibieron dexmedetomidina (2 vs. 1 punto,  $P=0.023$ ), sin embargo, no tiene muchas implicaciones clínicas relevantes para motivos de este estudio.

Al momento de evaluar el nivel de dolor postoperatorio reportado por los pacientes, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, demostrando que la dexmedetomidina no influye ni positiva ni negativamente sobre el nivel del dolor percibido y reportado por el paciente. En general, tampoco hubo una influencia del uso de dexmedetomidina sobre los signos vitales o

complicaciones de los signos vitales durante el procedimiento quirúrgico, demostrando su seguridad a través de la estabilidad hemodinámica y respiratoria.

Se empleó una escala en nuestro estudio llamada Efficacy of Procedural Performance, que fue aplicada tanto al anestesiólogo durante todo el procedimiento, así como en el paciente, en periodos de conciencia y alerta esperada. No encontramos que la dexmedetomidina se asociara con un mayor nivel de satisfacción en ambas personas, aunque hubo una tendencia a que los anestesiólogos documentarían un grado mayor de satisfacción en estos pacientes.

A nuestro conocimiento, existe un estudio realizado por Mohammed et al., en el que se evaluó el uso de dexmedetomidina como sedativo de elección de pacientes con abuso de sustancias. Estudiaron las características de los pacientes y los resultados de todos los pacientes que recibieron infusiones de dexmedetomidina y los compararon según su historial de abuso de sustancias. Los autores estudiaron 150 pacientes que recibían infusión de dexmedetomidina en la unidad de cuidados intensivos. Curiosamente, ellos vieron que el grupo con abuso de sustancias tuvo una estancia en la unidad de cuidados intensivos más corta estadísticamente significativa, menor cantidad de días de ventilador y estancia hospitalaria. La incidencia de bradicardia e hipotensión fueron similares entre los dos grupos, y similar a lo que encontramos en nuestro estudio. De acuerdo con su estudio, el grupo con abuso de sustancias tuvo una gravedad de enfermedad similar en comparación con el grupo sin abuso, demostrado por puntuaciones APACHE II. El grupo con abuso de sustancias tuvo una tendencia hacia un menor tiempo de

duración de la infusión de dexmedetomidina, lo que posiblemente contribuya a los mejores resultados observados en comparación con el grupo sin abuso de sustancias. Además de sus efectos sobre la sedación, la dexmedetomidina actúa como ansiolítico y analgésico sin provocar depresión respiratoria. Estos efectos pueden haber contribuido a los resultados beneficiosos de una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos, días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria más corta, en el estudio de los autores. Además, la dexmedetomidina tiene una importante actividad simpaticolítica y suprime los efectos simpáticos aumentados. Esta característica aditivapuede beneficiar la farmacología de pacientes con abuso de sustancias y puede mejorar los resultados clínicos. Por ello, los autores sugieren que debe considerarse como el sedante de elección en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o un examen toxicológico positivo (56).

El uso de dexmedetomidina se ha utilizado anecdóticamente en pacientes con abuso de sustancias, como cocaína y alcohol, principalmente con síntomas de abstinencia, mostrando beneficios particulares positivos para los pacientes, como se ha documentado en algunos registros (57,58). Esto ha conllevado a la idea de la realización de estudios que permitan entender mejor el fármaco y su papel en esta población de pacientes.

Incluso, la dexmedetomidina ha sido estudiado para esta población de pacientes, específicamente encontrando que la infusión de dexmedetomidina se utilizó con éxito como sedante-analgésico para controlar los síntomas psicomiméticos

relacionados con la abstinencia y para facilitar una desintoxicación suave y el destete de opioides y otros sedantes (59), a diferencia de nuestro estudio, donde vimos los efectos en nuestra población de pacientes que requerían sedación. Se ha visto que la dexmedetomidina reduce la hipertensión y la taquicardia en el síndrome de abstinencia por alcohol y también reduce los requerimientos de benzodiazepinas; sin embargo, aún no se ha determinado el impacto de estos hallazgos en criterios de valoración clínicos importantes. La dexmedetomidina puede ser útil como tratamiento complementario, sin embargo, no se puede recomendar como agente único en la gestión de síndrome de abstinencia por alcohol, de acuerdo con una revisión sistemática de Linn y Loeser (60).

Además, en nuestro país, existe un registro de que se ha empleado dexmedetomidina en pacientes con abuso de sustancias, donde Soto Clemente concluyeron que puede producir una adecuada sedación en sujetos que consumen y que no consumen drogas, por igual (61).

Entre las limitantes de nuestro estudio, fue un tamaño de muestra reducido que se pudo recolectar, debido a las dificultades para el acceso de este tipo de población. Sin embargo, a nuestro conocimiento, es uno de los primeros ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia del medicamento, demostrando que tiene un efecto sedativo similar al control, lo que demuestra su seguridad en estos pacientes, por lo que valdría la pena seguir reclutando e investigando el tema en nuestra comunidad.

## **Capítulo VIII. Conclusión**

En nuestro estudio, documentamos que el efecto sedativo de la dexmedetomidina es seguro en pacientes con antecedente de abuso de sustancias, y que no se asocia a mayor incidencia de complicaciones durante el periodo transoperatorio; sin embargo, a pesar de alcanzar una sedación adecuada en menor tiempo y requerir menor dosis de fármacos sedativos los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos.

## Capítulo IX. Referencias

1. Stähle H. Clonidine. In: Bindra JS, Lednicer D, editors. *Chronicles of drug discovery*, vol. 1. New York: John Wiley and Sons; 1982. pp. 87–111.
2. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263–70.
3. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. En: Van Aken, H., editor. *Bailliere's clinical anaesthesiology*, vol. 14, no. 2. London: Ballie`re Tindall (a Harcourt Health Sciences company); 2000. pp. 261–269.
4. Scholz J, Tonner PH.  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:437–442.
5. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345–1349.
6. Abbott Laboratories. *Precedex1. Dexmedetomidine hydrochloride injection prescribing information*. Abbott Laboratories, USA; 2004.
7. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2004; 101:65–74.
8. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002; 415:206–212.
9. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha2-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R287–R295.
10. Bylund DB, Eikenburg DC, Hieble JP, et al. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994; 46:121–136.

11. Kobilka BK, Matsui H, Kobilka TS, et al. Cloning, sequencing, and expression of the gene coding for the human platelet alpha2-adrenergic receptor. *Science (Washington DC)* 1987; 238:650–656.
12. Lomasney JW, Lorenz W, Allen LF, et al. Expansion of the alpha2-adrenergic receptor family: cloning and characterization of a human alpha2-adrenergic receptor subtype, the gene for which is located on chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:5094–5098.
13. Regan JW, Kobilka TS, Yang FT, et al. Cloning and expression of a human kidney cDNA for an alpha2-adrenergic receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 85:6301–6305.
14. Brede M, Philipp M, Knaus A, et al. Alpha2-adrenergic receptor subtypes – novel functions uncovered in gene-targeted mouse models. *Biol Cell* 2004; 96:343–348.
15. Hein L, Limbird LE, Eglen RM, Kobilka BK. Gene substitution/knockout to delineate the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in mediating central effects of catecholamines and imidazolines. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881:265–271.
16. Hein L. Transgenic models of alpha 2-adrenergic receptor subtype function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2001; 142:161–185.
17. Bylund DB. Pharmacological characteristics of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *Ann NY Acad Sci* 1995; 763:1–7.
18. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, et al. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. *Science* 1996; 273:801–803.

19. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122:1339–1344.
20. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, et al. Substitution of a mutant alpha2adrenergic receptor via “hit and run” gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:9950–9955.
21. Lahdesmaki J, Sallinen J, MacDonald E, et al. Behavioral and neurochemical characterization of alpha(2A)-adrenergic receptor knockout mice. *Neuroscience* 2002; 113:289–299.
22. Ihalainen JA, Tanila H. In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2A-adrenoceptors in the mouse nucleus accumbens. *J Neurochem* 2004; 91:49–56.
23. Link RE, Desai K, Hein L, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273:803–805.
24. Makaritsis KP, Handy DE, Johns C, et al. Role of the alpha2B-adrenergic receptor in the development of salt-induced hypertension. *Hypertension* 1999; 33:14–17.
25. Guo TZ, Poree L, Golden W, et al. Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal alpha 2 adrenergic receptors in the rat. *Anesthesiology* 1996; 85:846–852.
26. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *J Neurosci* 2000; 20:9242– 9251.



27. Dawson C, Ma D, Chow A, Maze M. Dexmedetomidine enhances analgesic action of nitrous oxide: mechanisms of action. *Anesthesiology* 2004; 100:894–904.
28. Takada K, Clark DJ, Davies MF, et al. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2B)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology* 2002; 96:1420–1426.
29. Paris A, Ohlendorf C, Marquardt M, et al. Effect of meperidine on thermoregulation in mice: involvement of alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 2005; 100:102–106.
30. Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, et al. Genetic alteration of alpha 2C-adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol* 1997; 51:36–46.
31. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci* 2001; 68:2277–2285.
32. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, et al. Alpha(2C)-adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:282–290.
33. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1995; 82:620–633.
34. Jordan VS, Pousman RM, Sanford MM, et al. Dexmedetomidine overdose in the perioperative setting. *Ann Pharmacother* 2004; 38:803–807.
35. Ramsay MA, Luterman DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101:787–790. An elegant discussion on the basis of

case reports showing the profound sedative properties of dexmedetomidine able to induce general anaesthesia.

36. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intens Care* 2004; 32:741–745.

37. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha_2$ -adrenergic agonist: a review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future* 1993; 18:49–56.

38. Frangoulidou E, Kuhlen R, Marenghi C. Sedative agents and respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. In: Maze M, Morrison P, editors. *Redefining sedation*. London, UK: The Royal Society of Medicine Press Ltd.; 1998. pp. 40–50.

39. Precedex<sup>TM</sup> (dexmedetomidine). North Chicago, Illinois: Abbott Laboratories.

40. Hassan E. Dexmedetomidine: a viewpoint by Dr Erkan Hassan. *Drugs* 2000; 59:269–270.

41. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al. Dexmedetomidine infusion for more than 24 h in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 30:2188–2196.

42. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guideline for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119–141.

43. Mantz J, Singer M. Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation. En: Maze M, Morrison P, editors.

Redefining sedation. London, UK: The Royal Society of Medicine Press Ltd.; 1998. pp. 23–29.

44. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, et al. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology*. 2000;93:676–84.

45. Weber F, Wulf H, el Saeidi G. Premedication with nasal S-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anaesthesia in preschool children. *Can J Anaesth*. 2003;50:470–5.

46. Ghali AM, Mahfouz AK, Al-Bahrani M. Preanesthetic medication in children: a comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:387–91.

47. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LH. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg*. 2007;105:374–80.

48. Cheung CW, Qiu Q, Liu J, Chu KM, Irwin MG. Intranasal dexmedetomidine in combination with patient-controlled sedation during upper gastrointestinal endoscopy: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;59(2):215-223.

49. Barends CRM, Driesens MK, Struys MMRF, Visser A, Absalom AR. Intranasal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;124(4):411-9.

50. Lu C, Zhang LM, Zhang Y, Ying Y, Li L, Xu L, Ruan X. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative Premedication for Patients Undergoing Suspension Laryngoscopy: A Randomized Double-Blind Study. *PLoS ONE* 2016;11(5):e0154192.

51. Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:537– 543. 3
52. Nelson LE, You T, Maze M, Franks NP. Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology.* 2001;95:A1368.
53. Flisberg P, Paech M, Shah T, Ledowski T, Kurowski I, Parsons R. Induction dose of propofol in patients using cannabis. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 192–195.
54. Kuczkowski K. Marijuana in pregnancy. Disponible desde: <https://pdfs.semanticscholar.org/cb57/83436af1ba9bb9514cb3ae19368d6ced3991.pdf> (accessed 17 January 2019).
55. Dickerson S J, Flint B. Cannabis and its effect on anaesthesia. Disponible desde: <https://pdfs.semanticscholar.org/da3e/6bf11bccca7530c9a1d88f3a932627d4938c.pdf>
56. Mohammed A, Mahaeshwari A, Manns S. Dexmedetomidine: Sedative of Choice in Substance Abuse. *Chest Annual Meeting 2016.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.238>
57. Farag E, Chahlavi A, Argalious M, et al. Using dexmedetomidine to manage patients with cocaine and opioid withdrawal, who are undergoing cerebral angioplasty for cerebral vasospasm. *Anesth Analg.* 2006;103(6):1618-1620.
58. Bamgbade OA. Dexmedetomidine for peri-operative sedation and analgesia in alcohol addiction. *Anaesthesia.* 2006;61(3):299-300.

59. Upadhyay SP, Mallick PN, Elmatite WM, Jagia M, Taqi S. Dexmedetomidine infusion to facilitate opioid detoxification and withdrawal in a patient with chronic opioid abuse. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(3):251-254.
60. Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1336-1342.
61. Soto Clemente NA, Aguilar Mariscal H, Hernández Rasgado J, López Urbina DM, Ramón Frías T, Araiza Saldaña CI. Efecto sedante de dexmedetomidina en consumidores de sustancias psicoactivas sometidos a cirugía. Documentado desde: [https://archivos.ujat.mx/2016/div\\_rios/publicaciones/Memoria-5-SIIM-6ENIC.pdf#page=434](https://archivos.ujat.mx/2016/div_rios/publicaciones/Memoria-5-SIIM-6ENIC.pdf#page=434)



## **Capítulo XI. Resumen autobiográfico**

Nacida en Villahermosa, Tabasco el 30 de noviembre de 1993; hija de María Luisa de la Rosa Bermudez y Aurelio Rios Hernández. Egresada como Médico Cirujano y Partero de la Universidad Autónoma de Guadalajara Campus Tabasco en 2016; Médico Residente de Anestesiología en el Hospital Universitario “Dr. Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León del 2020 al 2024.