



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

MIDAZOLAM FRENTE A DEXMEDETOMIDINA EN
SEDACIÓN EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

2015

PRESENTADA POR
CARLOS GUSTAVO SIU WONG

TESIS PARA OPTAR GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN ANESTESIOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MIDAZOLAM FRENTE A DEXMEDETOMIDINA EN
SEDACIÓN EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
2015**

TESIS

**PARA OPTAR GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTADO POR

CARLOS GUSTAVO SIU WONG

LIMA - PERÚ

2015

ASESORES

Gustavo Darío Rivara Dávila, pediatra, doctor en medicina

Jorge Luis Torrejón Rojas, anestesiólogo, doctor en gestión de salud



JURADO

Presidente: Dr. Pedro Javier Navarrete Mejía

Miembro: Dr. Juan Carlos Velasco Guerrero

Miembro: Dr. Luis Florian Tutaya

A mi valerosa madre

A mi amada esposa

A mis hijos

A mis nietos



ÍNDICE

| | Pág. |
|---------------------------------------|------|
| Portada | i |
| Asesores y jurado | ii |
| Dedicatoria | iii |
| Índice | iv |
| Resumen | vi |
| Abstract | vii |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO | 3 |
| 1.1 Antecedentes de la investigación | 3 |
| 1.2 Bases teóricas | 6 |
| 1.3 Definición conceptuales | 11 |
| 1.4 Hipótesis | 12 |
| CAPÍTULO II: METODOLOGÍA | 14 |
| 2.1 Tipo de investigación | 14 |
| 2.2 Diseño de investigación | 14 |
| 2.3 Población y muestra | 14 |
| 2.4 Recolección de datos. Instrumento | 15 |
| 2.5 Procesamiento de datos | 15 |
| 2.6 Aspectos éticos | 16 |

| | |
|---------------------------------|----|
| CAPÍTULO III: RESULTADOS | 18 |
| CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN | 22 |
| CONCLUSIONES | 24 |
| RECOMENDACIONES | 25 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 26 |
| ANEXOS | 32 |



RESUMEN

Objetivos: Determinar el nivel de sedación y de depresión respiratorio entre el midazolam y la dexmedetomidina hasta los 30 minutos.

Material y Método: estudio cuantitativo, observacional, analítico y prospectivo en 42 pacientes sometidas a cirugía ginecológica.

Resultados: La sedación con midazolam fue más profunda que el de la dexmedetomidina, en la escala SAS midazolam la media fue de 4, en tanto el de la dexmedetomidina fue de 3 con un $p < 0,001$; con respecto a la depresión respiratoria usando la prueba de ANOVA los niveles de SpO₂ con midazolam fueron menores que el de la dexmedetomidina con una diferencia estadísticamente significativa de $p = 0,010$ en el tiempo hasta los 20 minutos, a los 30 minutos la no hay diferencia estadísticamente significativa $p = 0,155$; en la variable de frecuencia respiratoria no hubo diferencia estadísticamente significativa $p = 0,190$, en la variable de amplexación con dexmedetomidina estuvo disminuida estadísticamente significativo con $p < 0,001$.

Conclusiones: La dexmedetomidina tiene efectos sedativos, sin producir depresión respiratoria, el midazolam tiene un buen efecto sedativo con algún nivel de depresión respiratoria que se resuelven con asistencia de oxígeno.

Palabras claves: Sedación, escala SAS, depresión respiratoria.

ABSTRACT

Objectives: To determine the level of sedation and respiratory depression between midazolam and dexmedetomidine until 30 minutes long.

Material and method: quantitative, observational, analytic and prospective study in 42 patients undergoing gynecological surgery.

Results: sedation with midazolam was higher -- than the dexmedetomidine, in SAS scale the average in midazolam was 4, and the dexmedetomidine was 3 with a $p < 0.001$, with respect to respiratory depression using ANOVA test spO_2 levels with midazolam were lower than the dexmedetomidine with a statistically significant difference of $p = 0.010$ in the time until 20 minutes, there was no statistically significant difference in the respiratory frequency variable and in amplexation variable with dexmedetomidine was decreased statistically significant with $p < 0.001$.

Conclusions: Dexmedetomidine has sedative effects, without producing respiratory depression, the midazolam has a good sedative effect with some level of respiratory depression that is solved with the oxygen assistance.

Keywords: sedation scale (SAS), respiratory sedation, dexmedetomidine, midazolam.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos actuales de la anestesiología es que todo paciente que va a ser sometido a una cirugía o cualquier procedimiento invasivo, ingrese y se pueda realizar estos procedimientos, sin que experimente miedo, angustia, temor y que esta experiencia traumática sea lo mínimo posible y mejor aún que no lo recuerde y si lo recuerda que sea una experiencia agradable; para poder lograr esto el anestesiólogo tiene en su arsenal farmacológico una lista larga de medicamentos para lograr una buena sedación.

El midazolam es una benzodiazepina que se usa bastante en las sedaciones pero que produce depresión respiratoria, este último hecho es lo que preocupa al anestesiólogo, porque si la depresión respiratoria es intensa esta puede derivar en muerte o descerebración.

La dexmedetomidina que es un alfa 2 agonista, no tiene efecto alguno sobre la fisiología respiratoria, razón por la cual no produce depresión respiratoria, el observationalmidazolam como cualquier otra benzodiazapina tiene buen efecto sedativo pero también depresor respiratorio, a pesar de este conocimiento es poco difundido y poco aplicado el uso de la dexmedetomidina por los anestesiólogos como un fármaco sedativo sin depresión respiratoria.

Sin embargo como sabemos la gran mayoría de los medicamentos que se utilizan para la sedación, ocasionan depresión respiratoria, lo que condiciona a que el anestesiólogo tenga que administrar oxígeno complementario; otras veces cuando la depresión respiratoria es marcada se tiene que administrar oxígeno a presión positiva y cuando esto no es posible ya sea por una obstrucción seria de la vía aérea alta o un espasmo de la glotis se termina en la intubación; de otro lado cuando se administra sedante en muy bajas dosis con el objeto de no producir depresión respiratoria, no logra el objetivo de mitigar el miedo, la angustia el temor y al final resulta una experiencia desagradable y traumática para el paciente no logrando el anestesióloga su objetivo principal la de una buena sedación.

Por lo tanto, con las consideraciones anteriores el objetivo de esta tesis es administrar dos medicamentos que tienen efectos sedativos probados en dos grupos de pacientes a uno de ellos administrar midazolam a la dosis de 0.06 mg/Kg, y al otro grupo dexmedetomidina a la dosis de 0.8 mcg/Kg/h, lo que se desea es determinar es, cuál de ellos tiene mejor efecto sedativo, y cuál de ellos produce mayor depresión respiratoria.



CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes del estudio

En las anestias regionales el bloqueo es del hemicuerpo Inferior, por lo tanto la conciencia es total y el paciente percibe todos los estímulos externos e internos, por lo que uno de los principales objetivos de la medicación pre anestésica es eliminar la ansiedad que presenta el paciente antes de la intervención quirúrgica a la que será sometido. ^{3, 5, 16, 20,27,28}

La sedación se describe como la reducción de la ansiedad, estrés, irritabilidad o excitación; es una técnica anestésica que se puede usar como coadyuvante en la realización de anestias locorreregionales, tanto para la realización del bloqueo en sí, como para ofrecer confort y bienestar al paciente durante la intervención quirúrgica, cuyos objetivos son: prevenir depresión, producir amnesia e inducir el sueño, además de reducir la ansiedad y el estrés durante el acto quirúrgico. Los riesgos están relacionados con los fármacos usados, por los siguientes mecanismos: a) dosis dependientes y b) sinergia entre diferentes fármacos. ^{6,31,32,33}

Uno de los medicamentos más ampliamente utilizado para este fin es el midazolam, aunque éste no es el único fármaco que produce este efecto. Un grupo de medicamentos que también producen ansiólisis es el de los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como la dexmedetomidina. Ésta tiene otros efectos hemodinámicos adicionales tales como disminuir la presión arterial y la frecuencia cardiaca. ^{3, 28, 30, 25, 26}

El Midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble de acción corta con propiedades ansiolíticas que produce sedación dosis- dependiente asimismo a nivel respiratorio puede presentar depresión respiratoria de moderada a severa, hipoxia y apnea, la cual se refiere de significancia clínica, pero de corta duración; que sumado a los efectos depresores respiratorios que pueden producir la

anestesia regional y el resto de medicamentos adicionados a los anestésicos locales como son los opioides, aumenta más aun este problema.^{7, 17, 18}

En los últimos años se han creado fármacos para lograr una adecuada sedación y analgesia en los pacientes antes, durante y después de las intervenciones médicas. Entre estos medicamentos se encuentra la dexmedetomidina, Este fármaco se ha utilizado ampliamente en la terapia intensiva, para lo cual fue ideado, pero también se ha utilizado para diversos procedimientos anestesiológicos, ya sean en generales y regionales, así como para sedaciones superficiales y profundas.^{9, 10, 18, 19, 34, 33}

El empleo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos se remonta a 1970 descubriendo sus efectos ansiolítico, analgésico, sedante y simpatorlítico. Actualmente la Food and Drug Administration (F.D.A.) ha registrado a la Dexmedetomidina para empleo como analgésico y sedante para disminuir la respuesta al estrés en el paciente que será sometido a una intervención quirúrgica. A nivel respiratorio no se han reportado eventos de apnea, hipoxia o depresión mecánica ventilatoria tras su administración, ya que el centro respiratorio bulbar es carente de receptores alfa 2 adrenérgicos.^{7, 21, 32, 33, 34}

Con respecto a la dexmedetomidina últimamente se han observado beneficios en contextos como medicina del dolor y ginecobstetricia, en donde, tanto en infusión como en bolos, logra sedar adecuadamente, es decir, una depresión de la consciencia aunada con una adecuada respuesta a la estimulación durante los procedimientos.^{9, 11, 22, 23, 24}

En comparación con otros anestésicos, el efecto sedante de la dexmedetomidina es similar al sueño natural, ya que los sujetos despiertan con facilidad al estimularlos y regresan al estado de sedación rápidamente.^{12, 13, 24, 28}

Ya que tanto la sedación como la ansiólisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa-2 tienen ambos efectos, estos medicamentos pueden cubrir este propósito, siendo sin embargo pese a todos sus beneficios esta práctica poco difundida.^{3, 12, 14, 15, 14,27, 28, 31}

Varias guías de práctica clínica recomiendan el uso de dexmedetomidina para la sedación consciente en procedimientos terapéuticos, diagnósticos o quirúrgicos, destacando sus propiedades farmacológicas y su perfil de seguridad, además de su capacidad para reducir el tiempo de ventilación mecánica y facilitar la reducción de la dosis de opioides y sedantes. ¹

En un estudio de Arain SR y Ebert son los que inician la experiencia de la dexmedetomidina como agente para la sedación intraoperatoria comparándolo con el propofol que se complementa con el estudio de Venn y Grounds donde evalúan la calidad sedativa de la dexmedetomidina en pacientes que en el postoperatorio necesitan de apoyo ventilatorio mecánico concluyendo que la dexmedetomidina es un agente sedante seguro. ²

En un estudio de Aanta y colaboradores realizaron un estudio en el cual midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes pre medicados con midazolam o dexmedetomidina sometidos a cirugía ginecológica menor. Con ambos se encontró disminuida la concentración de noradrenalina, pero sólo en el grupo con dexmedetomidina se atenuó la respuesta de las catecolaminas ante la anestesia y la cirugía; de la misma manera, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar fue significativamente menor en las mujeres pre medicadas con dexmedetomidina. ³

Un estudio busco comparar el nivel de sedación, presencia de depresión ventilatoria e hipoxia y estabilidad hemodinámica en 23 pacientes geriátricos sometidos a cirugía de catarata bajo anestesia local y sedación asignada de manera aleatoria con dexmedetomidina a dosis de 0.5 µg/ kg de peso contra midazolam a 150 µg/ kg de peso, ambos fármacos administrados en forma de infusión intravenosa. Observándose en el grupo de midazolam, menor tiempo para obtener sedación y mayor profundidad en ella mientras que, en el grupo de dexmedetomidina, la obtención de la sedación fue más tardía. Se reportó además mayor presencia de hipoxia y de depresión respiratoria en el grupo de midazolam.

4

Un estudio uso como medicación pre anestésica aleatoria en 40 pacientes que serían sometidos a una cirugía endoscópica de senos paranasales

dexmedetomidina a 1 µg/kg administrada en infusión intravenosa por no menos de 20 minutos y midazolam en dosis de 7.5 mg administrada por vía oral. Mostrando mejor tolerancia y menos efectos adversos hemodinámico en el grupo con el primer fármaco en mención. ³

En un estudio donde se midió la eficiencia y seguridad de la dexmedetomidina versus midazolam en cirugías de cataratas, se encontró que había una diferencia significativa ($p < .000$) en la escala de Ramsay. Midazolam alcanzó un nivel más profundo de sedación 3.4 mientras que la dexmedetomidina solo llega a 2.4 como máximo, respecto a la depresión respiratoria a los 30 minutos 4.3 % presentó depresión respiratoria contra 39 % en el grupo de midazolam. ⁵⁰

En un estudio donde se midió la sedación para procedimientos endoscópicos de tubo digestivo alto, se encontró según la escala de Ramsay que con midazolam la escala llegaba a 3 mientras que con dexmedetomidina era de 2, aunque la recuperación con dexmedetomidina el tiempo fue significativamente menor que con midazolam, así mismo el nivel de satisfacción fue mayor con dexmedetomidina que con midazolam. ^{51, 52}

En un estudio multicentrico de unidades de cuidados intensivos utilizando la escala de RASS, el nivel de sedación obtenido entre la dexmedetomidina versus el midazolam no encontraron diferencia significativa, pero la prevalencia de delirio fue estadísticamente significativa mayor en midazolam que con dexmedetomidina.

53

1.2 Bases teóricas

El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble de acción corta con propiedades ansiolíticas que produce sedación dosis- dependiente asimismo a nivel respiratorio puede presentar depresión respiratoria de moderada a severa, hipoxia y apnea, la cual se refiere de significancia clínica, pero de corta duración; que sumado a los efectos depresores respiratorios que pueden producir la anestesia regional y el resto de medicamentos adicionados a los anestésicos locales como son los opioides, aumenta más aun este problema. ^{7, 17, 18}

El midazolam como toda benzodiazepina actúa sobre el sistema límbico, talámico e hipotálamo del sistema nervioso central produciendo sedación, hipnosis, relajación muscular al mismo tiempo ejerce una actividad anticonvulsiva, su mecanismo de acción es estimulando el complejo receptor para ácido gamma-aminobutírico (GABA)-benzodiazepínico. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que ejerce sus efectos en los subtipos de receptores GABA denominados GABA-A y GABA-B, que son los receptores primarios en el sistema nervioso central y están implicados en los efectos ansiolíticos y sedantes, habiéndose identificados tres subtipos de receptores benzodiazepínicos (BDZ) acoplados al mismo; el BZD-1 se localiza en el cerebelo y en la corteza cerebral; el BDZ-2 se encuentra también en la corteza cerebral y en la médula espinal, mientras que la BZD-3 se encuentra en los tejidos periféricos. La activación de la BZD-1 induce el sueño, mientras que la BZD-2 se encuentra implicado con La relajación muscular, actividad anticonvulsiva, coordinación motora y memoria. Al unirse a los receptores benzodiazepínicos, las bezodiazepinas estimulan, de forma indirecta, el GABA.^{36, 37, 38, 39, 40}

El midazolam muestra una afinidad a los receptores BZD muy superior al diazepam y exalta los efectos GABA aumentando la afinidad de este hacia los receptores GABAérgicos. La unión del GABA a su receptor, abre el canal de cloro lo que provoca una hiperpolarización de la membrana celular que impide su posterior excitación.^{36, 37, 38, 39, 40}

La acción ansiolítica de las BZD se explica por su capacidad de bloquear el despertar cortical y límbico que sigue a una estimulación de las vías reticulares.^{36, 37, 38, 39, 40}

La relajación muscular se debe una inhibición mono y polisínaptica en las vías neuromusculares, aunque también tiene un efecto sobre el musculo y el nervio motor.^{36, 37, 38, 39, 40}

En los últimos años se han creado fármacos para lograr una adecuada sedación y analgesia en los pacientes antes, durante y después de las intervenciones médicas. Entre estos medicamentos se encuentra la dexmedetomidina; este

fármaco se ha utilizado ampliamente en la terapia intensiva, para lo cual fue ideado, pero también se ha utilizado para diversos procedimientos anestesiológicos, ya sean en generales y regionales, así como para sedaciones superficiales y profundas. ^{9, 10, 18, 19, 34, 33}

El empleo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos se remonta a 1970 descubriendo sus efectos ansiolítico, analgésico, sedante y simpatorlítico. Actualmente la Food and Drug Administration (F.D.A.) ha registrado a la dexmedetomidina para empleo como analgésico y sedante para disminuir la respuesta al estrés en el paciente que será sometido a una intervención quirúrgica. A nivel respiratorio no se han reportado eventos de apnea, hipoxia o depresión mecánica ventilatoria tras su administración, ya que el centro respiratorio bulbar es carente de receptores alfa 2 adrenérgicos. ^{7, 21, 32, 33, 34}

Con respecto a la dexmedetomidina últimamente se han observado beneficios en contextos como medicina del dolor y ginec obstetricia, en donde, tanto en infusión como en bolos, logra sedar adecuadamente, es decir, una depresión de la consciencia aunada con una adecuada respuesta a la estimulación durante los procedimientos. ^{9, 11, 22, 23, 24}

En comparación con otros anestésicos, el efecto sedante de la dexmedetomidina es similar al sueño natural, ya que los sujetos despiertan con facilidad al estimularlos y regresan al estado de sedación rápidamente. ^{12, 13, 24, 28}

Ya que tanto la sedación como la ansiólisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa-2 tienen ambos efectos, estos medicamentos pueden cubrir este propósito, siendo sin embargo pese a todos sus beneficios esta práctica poco difundida. ^{3, 12, 14, 15, 14,27, 28, 31}

La dexmedetomidina es un monoclóridato de (+)4-(S)- [1-(2,3-dimetilfenil)etil] – 1H-imidazol. Tiene como peso molecular 236,7. Ph de 4.5 a 7.

Es hidrosoluble, posee pKa de 7.1.

Coefficiente de partición en octanol: agua en el pH 7,4 es de 2.89.

La dexmedetomidina químicamente está relacionada con la clonidina, pero es 8 veces más específica para α -2, para α -1 de 1620:1, comparado con clonidina 200:1, especialmente en el subtipo 2^a, lo que convierte a la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia.⁴⁸

Los efectos α -2 agonistas tienen como antagonista específico al atipamezole⁴¹.

Dentro de la fisiología de los receptores α -2, que son receptores transmembrana están compuesto por proteínas-G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares: mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos. El receptor adrenérgico α -2 consta de 3 α -2 que son: α -2a, α -2b, y α -2c, que se ligan a agonistas y antagónicos α -2. Los α -2^a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpátocolisis, neuroprotección e inhibición de la secreción de insulina; el α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas; el α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal.^{41, 48}

Los receptores α -2 están ubicados en la parte presináptica, postsináptica, y extrasináptica, también se les encuentra en las plaquetas, hígado, páncreas, riñón, ojo y en sistema nervioso central y periférico, por consiguiente cuando los α -2 estimulan el cerebro y el cordón espinal, inhiben la descarga neuronal, lo que ocasiona hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia, en las glándulas salivales disminuye su secreción, menor secreción gástrica y menor movilidad gástrica, menor secreción de renina: mayor filtrado glomerular; mayor secreción de sodio y agua por el riñón, menor presión ocular y una menor secreción de insulina por el páncreas. Al estimular los receptores α -2 se reduce la entrada del calcio en los terminales nerviosos lo que ocasiona menor liberación del neurotransmisor^{8, 48}.

La farmacocinética de la dexmedetomidina tiene una cinética lineal lo que significa que una cantidad constante del fármaco es eliminada a cada hora en vez de una fracción constante, lo que es característico de la cinética de primer orden. Después de la administración intravenosa tarda más o menos 15 minutos hace su

efecto. Los picos de concentración se obtienen dentro de una hora después de la perfusión continua. Tiene una fase de distribución rápida, su fase estable de volumen de distribución es de 118 L y su vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) es de 6 minutos en los adultos en los límites sugeridos por el fabricante de 0.2 – 0.7 mcg.Kg⁻¹.h⁻¹, una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) entre 2 a 2 horas y media y liberación de 39 L.h⁻¹.

La dexmedetomidina es metabolizada en el hígado a través de la conjugación del glicurónico y la biotransformación por el sistema de enzimas del citocromo P450, sin tener metabolitos activos o tóxicos conocidos, el 95 % de los metabolitos son eliminados por orina y el 4 % por las heces.⁴⁸

Farmacodinamia de la dexmedetomidina hay una respuesta bifásica cardiovascular dependiente de la dosis inicial. Dosis de 1 mcg.Kg⁻¹ produce un aumento inicial de la presión arterial y una caída del reflejo en la frecuencia cardíaca, esta respuesta se ve con frecuencia en jóvenes sanos, esto es debido a la estimulación de los receptores α -2b en el músculo vascular liso, pero este aumento de la presión arterial puede ser atenuado con una infusión lenta. Este efecto inicial dura entre 5 a 10 minutos, y luego viene acompañado de una ligera disminución de la presión arterial debido a la inhibición del flujo simpático central. Los receptores α -2 presinápticos son también estimulados, reduciendo la liberación de norepinefrina, provocando la caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, la disminución de la frecuencia cardíaca es dosis dependiente.^{43, 44, 48}

Por lo tanto los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son previsibles y pueden ser derivados de los efectos farmacológicos en el receptor α -2 así mismo sus efectos colaterales son previsibles por lo tanto existe un gran margen de seguridad.^{42, 48}

En el sistema nervioso central los α -2 adrenérgicos como la dexmedetomidina producen sedación, hipnosis, ansiólisis, amnesia y analgesia. Los efectos sedativos y hipnóticos son bastantes claros y están bien documentados en diferentes ensayos clínicos, así mismo con incremento de las dosis se han

descritos profundas acciones anestésicas por lo que podría usarse como anestésico endovenoso.^{43, 45, 46, 48}

En el aparato respiratorio la dexmedetomidina solo tiene efectos mínimos, incluso a dosis de hasta 15 veces más altas que las recomendadas, la respuesta a la hipercapnia está conservada, y el apnea límite realmente es reducida.^{23, 48}

En comparación con las infusiones de opioides, las benzodiazepinas o propofol, la dexmedetomidina puede ser infundida con seguridad a través de la desentubación traqueal ⁴¹ a pesar de la falta de depresión respiratoria, solo algún tiempo después la dexmedetomidina fue aprobado por la FDA para el uso en pacientes inicialmente intubados y ventilados mecánicamente. En octubre del 2008, la dexmedetomidina fue aprobada por la FDA para la sedación en procedimientos de pacientes no intubados. ^{41, 48}

1.3 Definiciones conceptuales

SAS: Escala de sedación – agitación de riker

Depresión respiratoria; Respiración lenta o con insuficiente fuerza, de tal forma que no puede proporcionar una ventilación y perfusión adecuada de los pulmones.

Sedación consiente: Es un estado producido por una sustancia química que deprime el sistema nervioso central produciendo calma, ansiolisis, pero el paciente responde fácilmente a los estímulos verbales y/o táctiles.

Midazolam: Es una benzodiazepina de semivida corta utilizada como ansiolítico, o sedante, produce también amnesia anterógrada, no tiene efecto analgésico, se utiliza normalmente por vía endovenosa, también vía oral, potencia el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico en las neuronas del sistema nervioso central.

Dexmedetomidina: Es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, es eficaz para la sedación, posee la propiedad de proveer sedación sin causar depresión respiratoria.

Anestesia: es un acto médico controlado en el que se usan fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente, sea en todo o parte de su cuerpo y sea con o sin compromiso de conciencia.

Anestesia regional: es un conjunto de variadas técnicas anestésicas que tienen en común, el producir un área de insensibilidad. El efecto dura normalmente unas horas lo que permite que se realice una cirugía sin necesidad de que el paciente pierda la conciencia.

Sedante: es una sustancia química que deprime el sistema nervioso central, resultando en efectos potenciadores o contradictorios entre: calma, relajación, reducción de la ansiedad, adormecimiento, reducción de la respiración, habla trabada, euforia, disminución del juicio crítico, y retardo de ciertos reflejos.

Frecuencia respiratoria: Movimiento rítmico entre inspiración y espiración que está regulado por el sistema nervioso y suele expresarse en respiraciones por minuto.

Amplitud o amplexación torácica: movimiento torácico durante la respiración desde el frente del paciente (movimiento de los hombros hacia arriba, costillas a los lados, etc.)

Saturación de oxígeno periférico: SpO₂ porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre de un paciente con ayuda de métodos fotoeléctricos.

1.4 Hipótesis

1.4.1 Hipótesis principal

El nivel de sedación del midazolam es mayor que el de la dexmedetomidina en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el período de julio a octubre del 2015.

1.4.2 Hipótesis secundaria

- El nivel de sedación según la Escala SAS del midazolam es mayor que el de la dexmedetomidina.

- El nivel de depresión respiratoria con el uso del midazolam es mayor que el de la dexmedetomidina.



CAPITULO II: METODOLOGIA

2.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es cuantitativo, observacional, analítico y prospectivo.

2.2 Diseño de la investigación

Es de cohorte.

2.3 Población y muestra:

2.3.1 Población

Todas las pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva con anestesia regional incluyendo oncológicas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Julio a octubre del 2015.

2.3.2 Tamaño de la muestra

Es no probabilística por conveniencia, siendo el tamaño mínimo de la muestra de 42 pacientes.

2.3.3 Selección de muestra

2.3.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes mujeres, mayores de 18 años, programadas para cirugía ginecológica convencional con anestesia regional, ASA I - II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

2.3.3.2 Criterios de exclusión

Pacientes que fueron intervenidas con anestesia general o cirugías de emergencia, que presenten alergia conocida a cualquiera de los fármacos utilizados en el estudio o que tengan fichas con datos incompletos o indebidamente llenados.

2.4 Métodos de recolección de datos. Instrumentos

Los datos fueron recolectados por el investigador principal, y los anestesiólogos que colaboraron con el estudio, en las diferentes salas de operaciones del pabellón 5 del hospital.

Se enrolaron para el estudio todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no se tomaron en cuenta las que tuvieron algún criterio de exclusión.

La metodología con que se enroló los 2 grupos fue de acuerdo al medicamento que trajo a sala de operaciones; esta distribución no aleatoria, ni randomizada que determinó la formación de ambos grupos hace que el diseño no sea experimental sino de tipo cohorte.

El llenado de las fichas fue realizado por el anestesiólogo que administró la anestesia y el medicamento de estudio; que previamente fue instruido en cómo llenar la ficha de recolección de datos.

2.5 Procesamiento de datos

Los datos que fueron obtenidos y registrados en la ficha de recolección de datos que contenían las variables a estudiar. (Ver anexo 1, anexo 2).

La información recolectada por el investigador principal, y los anestesiólogos colaboradores desde el ingreso del paciente a sala de operaciones fueron registrados los datos en el informe de anestesia de la historia clínica del hospital y en la ficha de recolección de datos que permitieron cumplir con los objetivos trazados.

Fueron incluidas en las muestra para el presente estudio las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron excluidas las que no cumplieron con estas.

La dosis de midazolam fué de 0.06 mg/Kg en bolo inmediatamente después de la anestesia regional.

La dosis de la dexmedetomidina fue de 0.8 mcg/Kg/hora y fue infundida inmediatamente después de la anestesia regional y fue suspendida la infusión al término de la cirugía, la preparación de esta fue de 50 mcg del fármaco en 50 cc de solución salina, y fue administrado con una bomba de infusión volumétrica.

A las pacientes se les mantuvo con una fracción inspiratoria de 0.21, cuando la oximetría de pulso descendió a 89 % o menos, el anestesiólogo administró oxígeno suplementario, sea con máscara de oxígeno con bolsa reservorio, bigotera nasal, o con máscara facial con oxígeno al 100 %, hasta recuperar la oximetría basal o mayor que esta y se continuaba con el FiO₂ de 0.21.

Terminado el período de recolección los datos fueron ingresados a la base electrónica de cálculo en Excel. Las variables independientes estudiadas fueron: edad, talla, peso, tipo de cirugía y fármaco utilizado para la sedación. Como variables dependientes se considerara el nivel de sedación y depresión respiratoria.

Los datos ingresados fueron sometidos al análisis estadístico en el programa estadístico SPSS versión 21, realizando lo siguiente:

1. Obtención de frecuencias absolutas, relativas y porcentajes de los datos cualitativos.
2. Obtención de medias y desviación estándar en datos cuantitativos.
3. Comparación de datos cualitativos con la prueba de chi cuadrado
4. Comparación de datos cuantitativos con la prueba de t Student o ANOVA.
5. Presentación de tablas y gráficos según normas de Vancouver.

2.6 Aspectos Éticos

Se utilizó en todos los pacientes del estudio la firma del consentimiento informado del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, garantizando la confidencialidad del caso y respetando los principios básicos de la ética como son la autonomía, beneficencia y respeto.

Como fue un estudio observacional en donde no se realizó ninguna intervención nueva o extraña que conlleve a mayores riesgos a las pacientes no se estuvo violando La Declaración de Helsinki.



CAPÍTULO III: RESULTADOS

De los 42 participantes que fueron enrolados en el estudio, la mitad recibió Midazolam y la otra mitad, a Dexmedetomidina. Todos fueron sometidos a anestesia epidural y presentaron un valoración de ASA correspondiente a “normal con una patología” (n = 42). La duración promedio de la cirugía fue de 81,3 minutos (DE = 36,9 min, rango: 30-170).

La tabla 1 muestra las demás características generales de los participantes del estudio. No hubo asociación estadísticamente significativa entre el fármaco recibido y la edad, el IMC o el tipo de cirugía (p>0,05).

Tabla 1. Características generales de los participantes del estudio

| | Midazolam (n = 21) | | Dexmedetomidina (n = 21) | | Valor p |
|-----------------------------------|--------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------|
| Edad, años* | 55,2 ± 15,3 | | 56,0 ± 8,7 | | 0,844 [†] |
| IMC, kg/m ² * | 26,3 ± 4,3 | | 27,4 ± 3,8 | | 0,349 [†] |
| Tipo de cirugía, n (%) | | | | | 0,939 [‡] |
| Histeroscopia | 3 | 7.1% | 1 | 2.4% | |
| Histerectomía vaginal + CAP | 9 | 21.4% | 10 | 23.8% | |
| Retiro de malla | 1 | 2.3% | 0 | 0.0% | |
| Quistectomía | 0 | 0.0% | 1 | 2.4% | |
| Histerectomía total abdominal | 3 | 7.1% | 4 | 9.5% | |
| Colporrafia antero posterior (CA) | 2 | 4.8% | 3 | 7.1% | |
| Miomectomía | 2 | 4.8% | 1 | 2.4% | |
| Cono frío | 1 | 2.4% | 1 | 2.4% | |

* Media ± DE; † Prueba t de Student para grupos independientes; ‡ Prueba exacta de Fisher.

Tabla 2. Comparación del puntaje de la escala SAS entre ambos grupos.

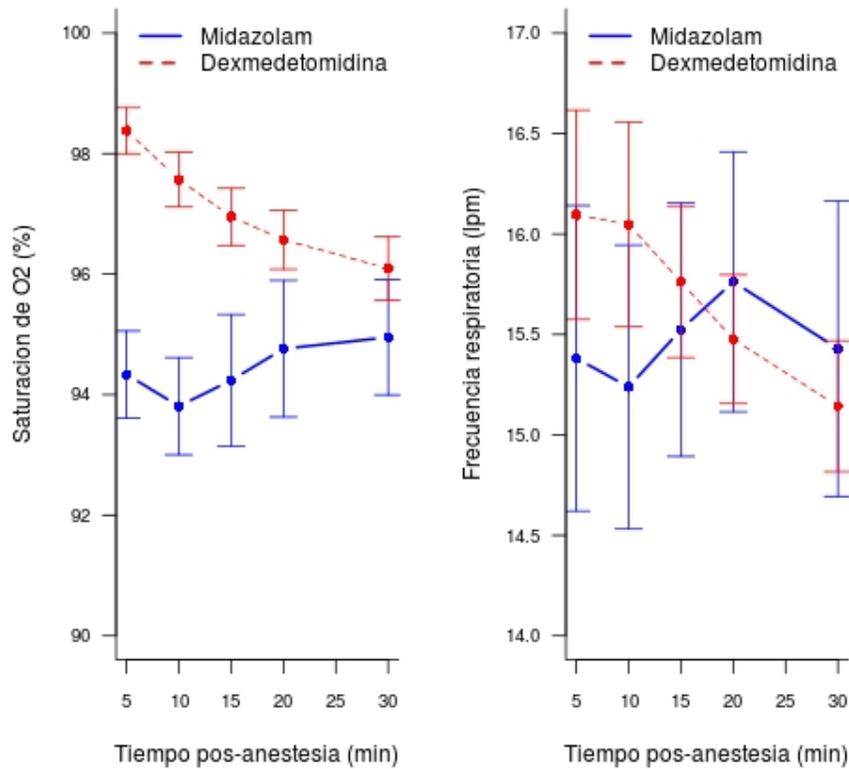
| | Midazolam (n = 21) | | Dexmedetomidina (n = 21) | | Valor p* |
|---------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------|-----------|----------|
| | Med | p25-p75 | Med | p25-p75 | |
| Pre-anestesia | 4,0 | 4,0-4,0 | 4,0 | 4,0-4,0 | -† |
| Pre-sedación | 4,0 | 4,0-4,0 | 4,0 | 4,0-4,0 | -† |
| Pos-sedación | | | | | |
| 5 min | 3,0 | 3,0-4,0 | 4,0 | 4,0 – 4,0 | <0,001 |
| 10 min | 3,0 | 3,0 – 4,0 | 4,0 | 4,0 – 4,0 | <0,001 |
| 15 min | 3,0 | 3,0 – 4,0 | 4,0 | 4,0 – 4,0 | <0,001 |
| 20 min | 3,0 | 3,0 – 4,0 | 4,0 | 4,0 – 4,0 | <0,001 |
| 30 min | 3,0 | 3,0 – 4,0 | 4,0 | 3,0 – 4,0 | 0,155 |
| 35 min (n = 27, midazolam = 13) | 3,0 | 3,0 – 3,0 | 4,0 | 3,0 – 4,0 | 0,030 |
| 60 min (n = 9, midazolam = 6) | 3,0 | 3,0 – 3,8 | 3,0 | 3,0 – 3,0 | 0,373 |
| 65 min | 3,0 | 3,0 – 3,0 | 3,0 | 3,0 – 3,0 | -† |

* Prueba U de Mann-Whitney; p25: percentil 25; p75: percentil 75; † El símbolo – significa no estimable por falta de variabilidad estadística.

Durante el periodo de pre-anestesia y pre-sedación todas las pacientes iniciaron con puntaje 4 (Calmado). Los niveles de sedación en los minutos 5, 10, 15 y 20 fueron significativamente superiores en el grupo midazolam (Mediana = 3) que en el grupo Dexmedetomidina (Mediana = 4) ($p < 0,001$ en todos los casos). Sin embargo, a los 30 minutos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos. Aunque en el minuto 35 hubo diferencias estadísticamente significativas, estas podrían deberse a sesgo de selección ocasionadas por una menor cantidad de tamaño de muestra.

En conclusión, al menos durante los 20 primeros minutos, Midazolam mostró mayores niveles de sedación, según escala SAS, en comparación que Dexmedetomidina. Además, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas y/o hubo datos insuficientes, la mediana del nivel de sedación según escala SAS fue menor (mayor sedación) en el grupo tratado con Midazolam.

Respecto a la depresión respiratoria, esta fue evaluada a través de la medición de las variables saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y amplexación. La Figura 1 muestra los resultados de comparar los niveles promedios de sat O2 y de FR entre el Midazolam versus la Dexmedetomidina.



Se observa que en la muestra estudiada, las pacientes sedadas con Midazolam tuvieron menores niveles promedio de saturación de oxígeno que el grupo Dexmedetomidina. La prueba ANOVA de mediciones repetidas reveló que tales diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,010$). Sin embargo, el efecto principal del tiempo sobre la SatO2 es no significativo ($p = 0,407$). Esto quiere decir que el grupo modifica el efecto tiempo pos-anestesia sobre los niveles promedio de SatO2. La figura 1 muestra claramente que conforme pasa el tiempo, la SatO2 aumenta en el grupo Midazolam y disminuye en el grupo Dexmedetomidina hasta que en el minuto 30 no se puede establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, Midazolam

parte de menores niveles de SatO2 que Dexmedetomidina, lo que hay que tener en cuenta para evaluar su efecto.

Respecto a la FR, el ANOVA de mediciones repetidas no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las FR promedio a través del tiempo ($p = 0,607$) y entre los grupos de anestésico ($p = 0,190$). La figura 1 revela estos mismos resultados.

Por último, la tabla 3 muestra la comparación en el tiempo de la amplexación entre los dos grupos de fármacos.

Tabla 3. Comparación de la idoneidad de la amplexación entre los grupos

| | Midazolam (n = 21) | | Dexmedetomidina (n = 21) | | Valor p* |
|-----------------|--------------------|------------------|--------------------------|------------------|----------|
| | Disminuido | Normal/Aumentado | Disminuido | Normal/Aumentado | |
| Pre-anestesia | 0 (0,0%) | 21 (100,0%) | 0 (0,0%) | 21 (100,0%) | -† |
| Pre-sedación | 0 (0,0%) | 21 (100,0%) | 0 (0,0%) | 21 (100,0%) | -† |
| Pos-sedación | | | | | |
| 5 min | 3 (14,8%) | 18 (85,2%) | 21 (100%) | 0 (0%) | <0,001 |
| 10 min | 1 (4,8%) | 20 (95,2%) | 18 (85,7%) | 3 (14,3%) | <0,001 |
| 15 min | 3 (14,3%) | 18 (85,7%) | 17 (81,0%) | 4 (19,0%) | <0,001 |
| 20 min | 4 (19,0%) | 17 (81,0%) | 13 (61,9%) | 8 (38,1%) | 0.012 |
| 30 min | 3 (14,3%) | 18 (85,7%) | 13 (61,9%) | 8 (38,1%) | 0.004 |
| 35 min (n = 27) | 2 (15,4%) | 11 (84,6%) | 9 (64,3%) | 5 (35,7%) | 0.028 |
| 60 min (n = 7) | 2 (50,0%) | 2 (50,0%) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | 1.000 |
| 65 min (n = 0) | 0 | 0 | 0 | 0 | -† |

* Prueba Chi-2 de Independencia: † El símbolo – significa no estimable por datos o variabilidad insuficientes.

La tabla 3 revela que durante la pos-sedación, los pacientes sometidos a Dexmedetomidina tuvieron significativamente una mayor proporción de casos de amplexación disminuida comparándolos con el grupo que fue sometido a Midazolam.

La tabla 3 revela que durante la pos-sedación, los pacientes sometidos a Dexmedetomidina tuvieron significativamente una mayor proporción de casos de amplexación disminuida comparándolos con el grupo que fue sometido a Midazolam.

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En lo que respecta al nivel de sedación, en el estudio muestra que el midazolam presenta mayores niveles de sedación que la dexmedetomidina y las diferencias son estadísticamente significativa $p < 0.001$ sobre todo en los primeros 20 minutos y esto es explicable en razón que el midazolam fue administrado en bolo y su efecto se presenta después de los 2 minutos 7, 17, 18, y tiene un tiempo de vida corta de 1 a 2 horas, así que conforme pasa el tiempo el efecto sedativo va disminuyendo, a diferencia de la dexmedetomidina que como se está administrando en una infusión continua va a tardar más de 15 minutos en que esta sustancia produzca los efectos sedativos propios de ella 10, 18, 19, 34,, es este sentido es comprensible que después de los 30 minutos los niveles de sedación entre ambos medicamentos no haya diferencia significativa, estos resultados coinciden con la mayoría de las publicaciones existentes^{50, 51, 52}.

A la luz de estos resultados hubiese sido mejor administrar ambos medicamentos en infusión continua para poder realizar un mejor análisis sobre de la sedación en el tiempo.

Respecto a la depresión respiratoria, en la variable de la pulso-oximetría es claro que la desaturación del oxígeno es mayor en el grupo de midazolam que el de la dexmedetomidina $p = 0.01$ sobre todo en los primeros 20 minutos estos resultados coinciden con la mayoría de las publicaciones revisadas 1, 9, 10, 18, 19, 34, 7, 21, 32, 33, 34, , pero como se observa en la Figura 1 a partir del minuto 30 la saturación sigue siendo inferior en los casos con midazolam versus los casos de dexmedetomidina pero esta diferencia es estadísticamente no significativa $p = 0.407$, y más como muestra la Figura 1, los casos de midazolam comenzaron con niveles ligeramente inferiores a los de la dexmedetomidina, por lo tanto se puede considerar que a partir del minuto 30, entre ambos grupos no hay diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la oximetría de pulso, pero también se evidencia que a pesar que la infusión de dexmedetomidina es continua, estos pacientes siguen con buena saturación lo que demostraría que en el transcurso del tiempo los pacientes con infusiones continuas de dexmedetomidina no disminuye el SpO_2 4, 36, 38, 40, 50,.; de la bibliografía revisada en ninguna de ellas se ha podido

hallar que la dexmedetomidina pudiera producir desaturación del oxígeno.

Es válido comentar que el período de latencia del midazolam es de 1.5 a 2 minutos por vía endovenosa y que entre el minuto 2 y minuto 5, varios pacientes de este grupo tuvieron como SpO₂ menor de 89 % a los cuales se administró oxígeno con máscara facial hasta que el SpO₂ superara el 95 %, es muy posible que si no se les hubiera administrado oxígeno suplementario a este grupo de pacientes la desaturación de oxígeno hubiese sido mayor a lo registrado en los primeros minutos.

En la variable frecuencia respiratoria, como se observa en la Figura 1, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo que representa que a través del tiempo en ninguno de los 2 medicamentos presentan alteración en la frecuencia respiratoria $p = 0,607$, así mismo comparando entre ambos grupos no hay diferencia estadísticamente significativa $p = 0,190$.

Es válido comentar que se esperaba que la frecuencia respiratoria fuera menor en los casos con midazolam pero los resultados desmienten este supuesto.

En la variable ampliación, según la Tabla 3, revela que la amplexación disminuye significativamente en los pacientes que se les administró dexmedetomidina, esta variable no ha sido considerada en la bibliografía revisada por lo tanto no se puede contrastar con otros trabajos.

Pero hay que destacar que a pesar de que la amplexación está disminuida con dexmedetomidina, en este grupo de pacientes no hubo en ningún momento disminución del SpO₂, lo que lleva a pensar que la amplexación es una variable de poca importancia para evaluar una depresión respiratoria o habría que realizar otros estudios más profundos evaluando el PaCO₂, y la PaO₂, porque como sabemos por definición clínica hay depresión respiratoria cuando hay disminución de la frecuencia respiratoria y de la amplexación, lo que no se ha evidenciado en este trabajo.

CONCLUSIONES

- En el presente estudio de midazolam frente a dexmedetomidina en sedación en cirugía ginecológica, el midazolam tuvo un mejor efecto sedativo que la dexmedetomidina. dentro de los primeros 20 minutos $p < 0,001$.
- El midazolam produce mayor depresión respiratoria que la dexmedetomidina $p = 0,010$.
- En este estudio no se evidenció que la dexmedetomidina pudiera producir alguna depresión respiratoria en los casos estudiados, aún en el transcurso del tiempo.



RECOMENDACIONES

- Basados en los resultados obtenidos en el presente estudio de midazolam frente a dexmedetomidina en sedación en cirugía ginecológica, es recomendable el uso de dexmedetomidina para sedaciones sin depresión respiratoria.
- Realizar más estudios multicentricos para validar estos resultados.
- Realizar más estudios considerando variables hemodinámicas.
- Realizar estudios con poblaciones masculinas.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Carlos RF, Ortiz IR. Dexmedetomidina versus midazolam para sedación continua en la Unidad de Cuidados Intensivos: Análisis de costos en México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013;27 (4):200-207.
2. La eficacia, los efectos colaterales y las características de la recuperación de la dexmedetomidina versus el propofol cuando se la usa en sedación intraoperatoria. *Anestesia Analgesia* 2002;95: 461-466.
3. Martínez Tejeda R, Zambada C, Alvarez Gonzalez R, y cols. Dexmedetomidina versus midazolam como premedicación anestésica. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004; 49 (4): 184-190.
4. Torres R, Fuentes Y, Cruz R. Comparación vs midazolam y dexmedetomidina en sedación intraoperatoria para extracción de catarata con anestesia local. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2005; 10 (1).
5. Aho M, Erkola A, Kallio A, Scheinin H.. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1999;5,194-203.
6. Oriol-López SA , Hernandez-Bernal C.. ¿Qué adyuvante para sedación: dexmedetomidina o fentanyl epidural? *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2011; 34 (3).
7. Ebert TJ. Effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidina. *Anesthesiology* 93:2. 2000; p382-94.
8. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U Dexmedetomidine: a review of clinical application. *Curr Opin anesthesiol* 2008;2,457-461.
9. Carrillo-Torres O, Pliego-Sanchez M, Gallegos-Allier M, Santacruz-Martinez L. Dexmedetomidina en la medicina actual. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014; 37 (1).

10. Tritsch AE, Welte M, von Homeyer P et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-1014.
11. García RDA, Olivares CB, Miranda CM. Analgesia preventiva postoperatoria con dexmedetomidina en hernioplastia inguinal. *Gac Méd Méx* 2006 Vol. 142 No. 1, 2006
12. Ribeiro VN, Júnior PDN. Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53: 1: 97 – 113
13. Rodríguez LMC. Eficacia de la dexmedetomidina como coadyuvante de la anestesia general para pacientes postoperados de rinoseptoplastia comparada con midazolam. Colima, Col: División de Estudios de Postgrado, Hospital Regional Universitario. 2006.
14. Ramsay MA. The role of dexmedetomidine. *Bariatric Surgery* 2006; 25: 51-56.
15. Curtis FG, Castiglia YMM, Ronzella E, Vanni SMD, Nascimento Jr. Dexmedetomidina e sufentanil como analgésicos peroperatorios. Estudio comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52: 525-543.
16. Tanelli MA. Dexmedetomidina en anestesia general. *Anesth Analg* 2004; 17-29.
17. Bachand R, Scholz J, List W, Etropolski M, Alpha 2 adrenergic agonist to prevent perioperative
18. cardiovascular complications A meta-analysis. *Am J Med* 2003; 5: 114-119.
19. Rewari V, Madan R, Kaul HL, Kumar I: Remifentanyl and propofol sedation for retrobulbar nerve block. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:433-437.

20. Leidinger W, Schwin P, Hofmann HM, et al. Remifentanyl for analgesia during retrobulbar nerve block placement. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:40-43
21. Alhashemi JA. Dexmedetomidine versus midazolam for monitored anesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:722-726.
22. Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J.* 2008;76:335-339.
23. Nazarian A, Christianson CA, Hua XY, Yaksh TL. Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by 2A-adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2008;155:1117-1126.
24. Sánchez E, Chávez O, Hernández D. Dexmedetomidina en anestesia pediátrica. *Anestesia en México.* 2006;Supl 1:112-119.
25. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(4):221-226.
26. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18:412-418.
27. Perdomo G. Alfa 2 agonistas en anestesia pediátrica. *Italian Internet Journal of pediatric and neonatal anesthesia [Internet].* 2008;6(1). Disponible en: <http://www.anestesianimazione.com>
28. Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Lerman J. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology.* 2006;105:1098-1110.
29. Hall J, Uhrich TD, Barney JA. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699-705.

30. Rosen D, Daume J. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Anesth Analg*. 2006;103:68-69.
31. Cooper L, Samson R, Gallagher C. Dexmedetomidine provides excellent sedation for elective, awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology*. 2005;103:A1449.
32. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel GJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth*. 2005;52:176-180.
33. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:115-131.
34. Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:581-583.
35. Wienbroun A, Ben AR. Dextromethorphan and dexmedetomidine, new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg*. 2001;167:563-569.
36. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003;114:742-752.
37. Ariano RE, Kassum DA, Aronson KJ. Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration. *Crit Care Med* 1994;22:1492-6.
38. Oikkola KY, BACKMAM jy, Neuvonen PJI . Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antifungals Ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:485
39. Silvasi DL, Rosen DA, Rosen KR, continuous intravenous midazolam infusion in the pediatric intensive care unit. *Anesth analg* 1988;67:286-8

40. Roizen M Essentialas of Anesthesia Practice. Book wich PDA Package. 2002. Saunders.
41. Stahl, S. Essential Psychopharmacology. The Prescriber'sDuide. 2005. Cam,bridge,.325.
42. Rivera R. Seginini M, Baltodano A et al. Midazolamin the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993;21:991-4
43. Backkman JT, Olkkola KY, Aranko K, Himberg JJ, Nruvonen PJ. Dose of midazolam should be reduced during dilitiazem and verapamil treatments. Rr J Clin Pharmacol. 1994;37:221
44. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, Ketamine, volatile anesthetics, and the role of periphera mu antagonists, Crit Care Clin 2009;25:451-469.
45. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al.- Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. Anaesth Intensive Care 2004;32:741-745.
46. Kamibayashi Y, Maze M-Clinical uses of alpha-2-adrenergic agonists. Anesthesiology 2000;93:1345-1349.
47. Penttilä J, Helminen A, Antttila M et al. – Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. Can J Physiol Pharmacol 2004;82:359-362.
48. Scholz J, tonner PH.- Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a New paradigm. Curr Opin Anesthesiol 2000;13:437-442.
49. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. – The effects of increasing plasma concentrstions of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000;93:382-394.

50. Venn RM, HellJ, Grounds RM – Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 2000;4:302-308.
51. Rev Bras Anesthesiol – 2012;62:1:118-133.
52. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. AANA J 2008;76:335-339.
53. Mariela L, Nieblas-Torres, Israel Martinez-Félix, Felipa Peraza-Garay.. Rev med UAS; Vol. 4: N°1 Enero-Marzo 2014 ISSN 2007-8013
54. JA.Vásquez-Reta,MCJiménezFerrer, A. Colunga-Sánchez, et al. REV Gastroenterol Mex.2011;76:13-8 – Vol. 76 Núm. 1
55. Dere K, Sucullu L, Budak ET, et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. .27(Eur J Anaesthesiol 2010). Pp. 648-652.
56. Riker RR, Shehabi Y, Paula M Bokesch, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidina compared with midazolam. JAMA 2009;301:498.99 PubMed.



ANEXO 2: NIVEL DE DEPRESIÓN RESPIRATORIA

| Tiempo quirúrgico | SpO2 | Frecuencia respiratoria | Amplexación |
|-------------------------|------|-------------------------|-------------|
| Preanestesia | | | |
| Pre-sedación | | | |
| 5 minutos post-sedación | | | |
| 10 minutos | | | |
| 15 minutos | | | |
| 20 minutos | | | |
| 30 minutos | | | |
| 60 minutos | | | |
| 120 minutos | | | |
| 180 minutos | | | |

SpO2: Saturación periférica de oxígeno

Frecuencia respiratoria: Número de respiraciones por minuto

Amplexación: respecto al ingreso

Disminuido _____

Normal _____

Aumentado _____