

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS.
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA.**



**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DEXMEDETOMIDINA COMBINADA CON ROPIVACAINA
AL 0.75%, VERSUS FENTANILO COMBINADO CON ROPIVACAINA AL 0.75% POR VIA
PERIDURAL PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN 70 PACIENTES PEDIATRICOS
SOMETIDOS A CIRUGIA ABDOMINAL O DE MIEMBROS PELVICOS EN EL HOSPITAL
MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL MATERNO INFANTIL**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTA:
M.C. EDUARDO ARAGON TORRES.**

**DIRECTORES DE TESIS
M. E. en Anest. ERILUZ BASILIO ENCARNACIÓN.
M.E. en Anest. JUAN CARLOS SÁNCHEZ MEJÍA.
CODIRECTOR METODOLOGICO
M. en I. C. PALOMA ADRIANA SIL JAIMES**

**REVISORES DE TESIS.
M.E. en Anest. MARIO ANGELROSAS SANCHEZ
M.E. en Anest. JOSE MARIOL PALACIOS LARA
M. en I.C. HECTOR L. OCAÑA SERVÍN
M.E. en Anest. JAVIER JAIMES GARCÍA**

TOLUCA DE LERDO ESTADO DE MÉXICO 2013

2. RESUMEN

La analgesia postoperatoria ha sido, es y será una problemática en el ámbito quirúrgico en la cual se han empleado numerosos procedimientos para llevarla a cabo, siendo uno de estos la analgesia por vía peridural, y empleándose tanto anestésicos locales como coadyuvantes. Siendo estos últimos de diversos tipos, tales como los opioides y en el presente caso alfa agonistas.

Siendo pues el dolor un problema de salud debido a los costos tanto hospitalarios como de medicamentos es necesaria la instauración de nuevos métodos para su tratamiento lo que da la pauta para la realización de este proyecto de investigación.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la analgesia dada por la Dexmedetomidina combinada con Ropivacaina al 0.75% a dosis de 1 mcg/Kg y 2 mgs/kg con la combinación de Fentanilo y Ropivacaina al 0.75% a 1mcg/Kg y 2 mgs/kg respectivamente, por vía epidural, en pacientes pediátricos sometidos a procedimientos electivos de abdomen y miembros pélvicos, en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM. Se estudiaron 70 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos y de manera aleatoria se asignó cada uno a uno de los tratamientos ya mencionados. Se observó que los pacientes a los cuales se administró la combinación con Dexmedetomidina, experimentaron menos dolor postoperatorio así como una recuperación más pronta del bloqueo motor, sin encontrar diferencias en cuanto a la Tensión Arterial y la Frecuencia Cardíaca entre los dos grupos.

SUMMARY

Postoperative analgesia was, is and will be an issue in the surgical field in which numerous methods have been used to carry it out, one of these epidural analgesia, and local anesthetics being used alone and with adjuvants. The latter being of various types, such as opioids, and in this case alpha agonists.

Being pain as a health problem due to both hospital costs of medicines is necessary to introduce new methods for its treatment which provides guidelines for conducting this research project.

The objective of this study was to determine the efficacy of analgesia provided by the combination of Dexmedetomidine and 0.75% Ropivacaine at doses of 1 mcg / Kg and 2 mgs / kg, compared with a combination of Fentanyl and 0.75% Ropivacaine 1mcg/Kg and 2mgs/ kg respectively by epidural way in pediatric patients undergoing elective procedures abdomen and pelvic limbs in ISSEMyM Maternal and Child Hospital. 70 patients were studied, which were divided into two groups and randomly assigned each to one of the aforementioned treatments. It was observed that patients who were administered the combination with dexmedetomidine experienced less postoperative pain and more rapid recovery of motor block, without finding significative differences in Blood Pressure and Heart Rate between the two groups.

INDICE

1. Presentación	1
2. Resumen	2
3. Dedicatoria	5
4. Antecedentes	6
5. Planteamiento del problema	24
6. Justificaciones	26
7. Hipótesis	27
8. Objetivos	28
9. Material, Pacientes y Método	29
10. Descripción de las variables	30
11. Tamaño de la muestra	32
12. Criterios de selección	33
13. Procedimiento	34
14. Análisis Estadístico	35
15. Consideraciones Éticas	36
16. Resultados	37
17. Discusión	43
18. Conclusiones	44
19. Anexos	45
20. Referencias bibliográficas	51

3. DEDICATORIA.

A DIOS por permitirme llegar hasta este momento en mi vida tanto personal como profesional y darme tantas bendiciones como lo ha hecho.

A mis padres por el apoyo incondicional para realizar mis metas que aun cuando se vieran muy lejanas o muy difíciles siempre estuvieron conmigo sosteniéndome y apoyándome.

A mi hermana por enseñarme que las metas que alcanzamos saben mejor aderezadas con el sudor del esfuerzo.

A Gabriela y Sebastián por darme la felicidad de formar juntos una familia y ser ambos el motor y la razón más importante en mi vida, los amo.

A mis maestros, por las enseñanzas diarias, y aun por las llamadas de atención ya que al fin de cuentas fueron parte de mi formación, sin todo en conjunto no podría haber culminado este paso tan importante, en especial al Dr. Miguel Ángel Ochoa, Dr. Silverio Eduardo García, Dr. Juan Carlos Sánchez, Dra. Eriluz Basilio, Dra. Gabriela Alvarado, Dra. Martha Castañeda que siempre estuvieron ahí ayudándome y dirigiéndome paso a paso en este proceso de enseñanza.

A mis compañeros de generación, Mario, Fidel, David, Karla y Yuridiana por esos momentos compartidos, durante el curso de nuestros estudios y por las enseñanzas compartidas mutuamente.

4. ANTECEDENTES.

El dolor postoperatorio es el máximo representante del dolor agudo y se define como un dolor de inicio reciente, duración probablemente limitada y que aparece como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la intervención quirúrgica sobre los distintos órganos y tejidos.

La característica más destacada del dolor postoperatorio es que su intensidad es máxima en las primeras 24 horas y disminuye progresivamente. Aunque cada vez se avanza más en el conocimiento sobre la neurobiología de la nocicepción y de la fisiología de los fármacos y técnicas analgésicas, el dolor postoperatorio continúa siendo infratratado.

El correcto tratamiento del dolor agudo postoperatorio tiene como objetivos:

- minimizar el malestar del paciente; – facilitar la recuperación postoperatoria; – evitar las complicaciones deletéreas relacionadas con el dolor ⁽¹⁾; – permitir una movilización activa y pasiva precoz para conseguir una plena recuperación funcional; – eliminar o controlar de manera efectiva los efectos secundarios asociados al tratamiento; – evitar la cronificación del dolor.

Se dispone de varias medidas terapéuticas para alcanzar estos objetivos: – analgésicos no opioides; – analgésicos opioides; – técnicas analgésicas especiales: (analgesia regional, analgesia controlada por el paciente {ACP}). La utilización de una u otra técnica analgésica depende en gran medida de la intensidad del dolor postoperatorio ^(2, 3,4,)

Analgesia epidural

La eficacia de la analgesia epidural dependerá del manejo específico que se haga de la técnica.

Los factores que pueden influir son el tipo de analgésico utilizado (los opioides proporcionan analgesia, pero los efectos fisiológicos son más ventajosos para los anestésicos locales), la concordancia de la localización del catéter con el dermatoma de la incisión quirúrgica, la duración de la analgesia epidural (la retirada precoz del catéter disminuye mucho sus efectos

beneficiosos) y el uso de la analgesia epidural como parte de una técnica multimodal. ^(5, 6)

Varios estudios han puesto de manifiesto el papel de la analgesia epidural en la reducción de la incidencia y gravedad de los trastornos fisiológicos que ocasiona el dolor agudo. ^(7, 8,9)

Efectos sobre la función pulmonar. La analgesia epidural postoperatoria con anestésicos locales reduce la morbilidad pulmonar al proporcionar una mejor analgesia, limitar el grado de disfunción diafragmática, mejorar la elasticidad de la pared torácica y abdominal y reducir la incidencia y gravedad de los episodios de hipoxemia postoperatorios. En cambio, con los opioides epidurales, los bloqueos intercostales o la analgesia intrapleurales no se han observado estos beneficios.

Efectos sobre la función cardiovascular. La administración de anestésicos locales y opioides por vía epidural, al proporcionar una mejor analgesia, disminuye la respuesta quirúrgica al estrés y reduce la incidencia de isquemia miocárdica y de arritmias cuando se la compara con la administración sistémica de opioides ^(10, 11, 12, 13)

Efectos sobre la función gastrointestinal. Los fármacos analgésicos afectan de forma distinta a la motilidad gastrointestinal y, por tanto, provocan diferentes grados de íleo paralítico. La administración de opioides, especialmente mediante ACP intravenosa, puede provocar un retraso significativo en la recuperación del tránsito intestinal, retrasar el inicio de la ingesta y, por tanto, el alta hospitalaria. Una revisión sistemática indica que la analgesia epidural basada solamente en anestésicos locales proporciona una recuperación más rápida del íleo postoperatorio. ^(14, 15)

Diversos factores inherentes a la técnica, como el buen control del dolor, la absorción sistémica del anestésico local (que estimula la motilidad del colon), el bloqueo de la inervación simpática en el intestino y la reducción de las necesidades de opioides sistémicos, permiten un avance en la recuperación del íleo superior a las 24 horas. Además, la localización metamérica del catéter

próximo a la incisión quirúrgica también puede beneficiar la normalización de la función gastrointestinal. Un reciente estudio muestra un incremento de la perfusión esplacnica y del flujo hepático tras una cirugía mayor abdominal en pacientes bajo anestesia y analgesia epidural torácica. Sin embargo, la misma técnica aplicada en la región lumbar no conseguiría estos efectos ^(16, 17, 18, 19).

Dexmedetomidina es un alfa-2 - agonista adrenérgico que está aprobado como droga por vía intravenosa sedante y co-analgésica. Su uso es asociado a menudo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Las características clínicas de la Dexmedetomidina epidural e intratecal han sido estudiadas en animales y humanos. La mayoría de los estudios clínicos sobre agonistas adrenérgicos intratecales son relacionados con la Clonidina

Hay muy poco en la literatura sobre el uso de Dexmedetomidina intratecal con anestesia local en los seres humanos. Kanazi et al. (20) encontraron que 3 mcg de Dexmedetomidina y 30 mcg de Clonidina intratecal son equipotentes cuando se añade a bupivacaína en pacientes sometidos a procedimientos de urología.

Estudios de genética molecular dividen a los receptores en 4 subtipos: $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ y $\alpha 2D$, se describe que las propiedades anestésicas y analgésicas de los agonistas selectivos

Son mediados por los subtipos de receptores $\alpha 2A/D$. La Dexmedetomidina es un agonista $\alpha 2$ superselectivo, con una potencia de 1:1,600 más selectiva para el receptor $\alpha 2$, es 3 veces más lipofílica que la Clonidina; por vía endovenosa se une en un 94% a las proteínas, no posee metabolitos activos, la vida media de distribución ($t_{1/2a}$) es de 6 minutos, la de eliminación ($t_{1/2b}$) es de 2 horas, y su depuración es de 39 L/h, agente incoloro soluble al agua a pH fisiológico. ^(21,22, 23)

Por su efecto ansiolítico la sedación que produce en la escala de Ramsay es de 3. Linde la utiliza en anestesia epidural a dosis de 100 mg, describiendo que

dosis de 50 a 75 mg adicionada de opioides, mejora la calidad de la anestesia y aumenta la analgesia postoperatoria. ^(24, 25, 26)

Se ha demostrado que la Dexmedetomidina disminuye los requerimientos anestésicos de opioides y agentes inhalados, provee estabilidad hemodinámica. El mecanismo propuesto, por el cual produce analgesia, es la activación de neuronas colinérgicas espinales. El dolor por sí mismo, puede incrementar los controles inhibitorios descendentes en la médula espinal y activar las neuronas colinérgicas.

Los efectos vasculares de la Dexmedetomidina ocurren en la primera hora de administración del fármaco. Los efectos simpaticolíticos mediados centralmente, se observan entre los 30 a 45 minutos, de su administración y los efectos vasculares mediados periféricamente (vasoconstricción) se presentan inmediatamente después de su administración. Se ha propuesto que el sistema adrenérgico puede estar involucrado en la modulación cognitiva del dolor.

Existen reportes de tolerancia cruzada entre los opioides y α_2 agonistas.

González en su revisión de analgesia multimodal postoperatoria la describe como adyuvante de los anestésicos locales, que utilizada por vía espinal o epidural causa analgesia por liberación espinal de acetilcolina y óxido nítrico (NO) ⁽²⁷⁾.

Se utiliza en analgesia epidural en neonatos, infantes y niños para el manejo del dolor postoperatorio. Se ha incrementado el uso de analgésicos no opioides que actúan a nivel de médula espinal, adicionándolos a los anestésicos locales y opioides con la finalidad de mejorar la calidad y duración de la analgesia, o bien para reducir los efectos adversos.

En ratas se ha demostrado que el desarrollo produce cambios en la respuesta a la administración de anestésicos locales y opioides, que se relacionan con la regulación de receptores y canales en el sistema nervioso central durante la etapa temprana de la vida ⁽²⁸⁾.

La Dexmedetomidina es un α_2 agonista, más potente que la Clonidina, tiene efectos antinociceptivos y antihiperalgésicos después de la administración espinal y sistémica.

En preparaciones aisladas de médula espinal de ratas neonatas, la Dexmedetomidina inhibe la respuesta de la raíz ventral por estimulación de la raíz dorsal, sugiriendo un efecto en la transmisión espinal nociceptiva, pero la eficacia *in vivo* de la Dexmedetomidina administrada espinalmente no ha sido comparada.

Walker y colaboradores, realizaron un estudio, en ratas de diferentes edades de desarrollo (3, 10 y 21 días postnatales), administrándoles dosis de Dexmedetomidina epidurales de 1, 2, 4, 10 y 20 mg, 4 en las de 3 días, y 5 a las de 10 y 21 días; midiendo el grado de sedación con el reflejo de enderezamiento y la analgesia, primero produciendo una zona de hiperalgesia en la parte posterior de la pata de la rata, y con el umbral al reflejo de flexión de la pata; encontraron que la Dexmedetomidina revierte la hiperalgesia inflamatoria en todas las edades, pero con menos dosis en las ratas más jóvenes.

La sedación se obtiene con mayores dosis, cuando se incrementa la edad, por lo que se tiene que tener cuidado al administrar dosis epidurales en pediatría, ya que se pueden presentar efectos adversos.

Asano y colaboradores en su estudio, demostraron el efecto antinociceptivo mayor de Dexmedetomidina que Clonidina, la afinidad de la Dexmedetomidina por los α_2 adrenorreceptores, fue mayor en las membranas de la médula espinal que en el cerebro.

Antonio Mauro y colaboradores asociaron Dexmedetomidina a Ropivacaína encontrando una analgesia de entre 2 y 6 horas posteriores al término de la anestesia en pacientes sometidos a colecistectomía subcostal, incluyendo además ansiolisis a este efecto.

La vía epidural es probablemente más aplicable que la espinal, estudios previos demuestran que la mayor concentración de los α_2 adrenorreceptores están en la región sacra > lumbar = torácica de la médula espinal humana, que el subtipo α_2 A es el 80 a 90% de la población. El coeficiente de distribución octanol: buffer y el de permeabilidad meníngea es entre 129 y 560, el coeficiente de la Dexmedetomidina es de 314, por lo que, se traduce en el paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica, finalmente concluyen que la administración de estos α_2 agonistas es 5 veces más efectiva que la sistémica en su efecto antinociceptivo.

Mauro Vieira y colaboradores realizaron un estudio doble ciego, utilizaron Dexmedetomidina a dosis de 2 mg/kg más ropivacaína epidurales, comparándola contra Clonidina, para analgesia postoperatoria, valorando el grado de sedación con la escala de Filos (tiene 4 grados); concluyendo que ambas producen analgesia y sedación. Brandao y colaboradores en su estudio comparativo de Ketamina, Clonidina y Dexmedetomidina epidurales en cirugía de abdomen superior, en pacientes a quienes además se les administró anestesia general, midiendo los volúmenes % de halogenado inspirado, cantidad de opioide utilizado. ⁽²⁹⁾.

Algunos autores refieren que se presenta disminución de la presión arterial sistémica de un 10% en comparación con la Ketamina, y bradicardia como efectos adversos, pero que disminuyen considerablemente el consumo de anestésicos.

Adicionar opioides a los anestésicos locales para mejorar la calidad de la anestesia es una práctica común, con el riesgo potencial de provocar depresión respiratoria si la dosis administrada se absorbe hacia el sistema nervioso central (SNC), no provee ansiólisis ni amnesia, por esta razón, algunas quejas de los pacientes se relacionan con cansancio por la posición y la duración de la cirugía, es necesario entonces, administrar fármacos que provean un nivel de sedación apropiado, sin depresión respiratoria El uso de α_2 agonistas como la

Dexmedetomidina ha demostrado ser una alternativa, ya que es más lipofílica, se ha observado que produce hipotensión.

Al ser la Dexmedetomidina 5 veces más potente que otros α_2 agonistas y actuar específicamente a nivel de los receptores α_2 A/D, podemos utilizarla en anestesia locorregional, adicionándola a los anestésicos locales, brindará estabilidad hemodinámica y analgesia, mejorando la calidad anestésica, sin depresión respiratoria.⁽³⁰⁾

FARMACOLOGIA DE FENTANILO.

Descripción

El Fentanilo es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas con el nombre químico de N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilide citrato (1:1) y una fórmula química de $C_{22}H_{28}N_2O_7$ y un peso molecular de 528.60. El citrato de Fentanilo es un potente narcótico analgésico de 75-125 veces más potente que la morfina. El citrato de Fentanilo es un polvo blanco poco soluble en agua.

Mecanismos de Acción

El preciso mecanismo de acción del Fentanilo y otros opioides no es conocido, aunque se relaciona con la existencia de **receptores opioides** estereoespecíficos presinápticos y postsinápticos en el SNC y otros tejidos. Los opioides imitan la acción de las **endorfinas** por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclase. Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona resultando en la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. Los opioides también pueden interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores.

Farmacodinamia, Farmacocinética Y Metabolismo

Farmacodinamia

Los primeros efectos manifestados por el Fentanilo son en el SNC y órganos que contienen músculo liso. El Fentanilo produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades, y sequedad de boca. El Fentanilo produce **depresión ventilatoria dosis dependiente** principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al dióxido de carbono manifestándose en un aumento en la PaCO_2 de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO_2 a la derecha. El Fentanilo en ausencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Puede causar **rigidez del músculo esquelético**, especialmente en los músculos torácicos y abdominales, en grandes dosis por vía parenteral y administrada rápidamente.

El Fentanilo puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común, esto puede asociarse con angustia epigástrica o cólico biliar. El estreñimiento puede acompañar a la terapia con Fentanilo secundario a la reducción de las contracciones peristálticas propulsivas de los intestinos y aumento del tono del esfínter pilórico, válvula ileocecal, y esfínter anal. El Fentanilo puede causar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona trigger de quimiorreceptores en el suelo del cuarto ventrículo, y por aumento de las secreciones gastrointestinales y enlentecimiento del tránsito intestinal.

El Fentanilo no provoca liberación de histamina incluso con grandes dosis. Por lo tanto, la hipotensión secundaria por dilatación de los vasos de capacitancia es improbable. El Fentanilo administrado a neonatos muestra marcada depresión del control de la frecuencia cardíaca por los receptores del seno carotídeo. La **Bradicardia** es más pronunciada con el Fentanilo comparada con la morfina y puede conducir a disminuir la presión sanguínea y

el gasto cardiaco. Los opioides pueden producir actividad mioclónica debido a la depresión de las neuronas inhibitorias que podría parecer actividad convulsiva en ausencia de cambios en el EEG.

Farmacocinética y Metabolismo

En comparación con la morfina, el Fentanilo tiene una gran potencia, más rápida iniciación de acción (menos de 30 seg), y una más corta duración de acción. El Fentanilo tiene una mayor solubilidad en los lípidos comparado con la morfina siendo más fácil el paso a través de la barrera hematoencefálica resultando en una mayor potencia y una más rápida iniciación de acción. **La rápida redistribución** por los tejidos produce una más corta duración de acción.

El Fentanilo se metaboliza por dealquilación, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La vida media de eliminación del Fentanilo es de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución.

Indicaciones y Uso

El Fentanilo se usa por su corta duración de acción en el periodo perioperatorio y premedicación, inducción y mantenimiento, y para el control del dolor postoperatorio. El Fentanilo es también usado como suplemento analgésico en la anestesia general o regional. El Fentanilo puede ser también usado como agente anestésico con oxígeno en pacientes seleccionados de alto riesgo. Puede usarse intratecal o epidural para el control del dolor postoperatorio.

AVISO: Puede aparecer depresión neonatal debido a que la placenta no es una verdadera barrera al paso de los opioides. El uso materno crónico de un opioide puede producir adicción intrauterina. El Fentanilo debe ser utilizado con precaución en pacientes con traumatismos cerebrales o patología intracraneal. El Fentanilo puede perjudicar el curso clínico de estos pacientes.

Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas

Contraindicaciones

El Fentanilo está contraindicado en pacientes con intolerancia conocida a esta droga.

Reacciones Adversas

Las reacciones cardiovasculares adversas incluyen hipotensión, hipertensión y bradicardia. Las reacciones pulmonares incluyen depresión respiratoria y apnea. Las reacciones del SNC incluyen visión borrosa, vértigo, convulsiones y miosis. Las reacciones gastrointestinales incluyen espasmo del tracto biliar, estreñimiento, náuseas y vómitos, retraso del vaciado gástrico. Las reacciones musculoesqueléticas incluyen rigidez muscular.

Interacción de Drogas

La depresión ventilatoria puede ser aumentada por anfetaminas, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, e inhibidores de la monoaminoxidasa. Las drogas simpaticomiméticas pueden aumentar la analgesia de los opioides. Los efectos sobre el SNC y depresión ventilatoria pueden ser potenciados por los sedantes, narcóticos, anestésicos volátiles y óxido nitroso.

Vías de Administración

El Fentanilo puede ser administrado intravenosa, intramuscular, transmucosa, transdérmicamente o como analgésico epidural o intratecal. La dosis debe ser individualizada teniendo en cuenta la edad, peso, estado físico, medicaciones, tipo de anestesia a utilizar y procedimiento quirúrgico. La dosificación debe ser reducida en pacientes ancianos o debilitados.

FARMACOLOGIA DE DEXMEDETOMIDINA.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

PRECEDEX® está indicado para la sedación de pacientes inicialmente intubados y con ventilación mecánica asistida durante el tratamiento en unidades de cuidados intensivos. PRECEDEX® debe administrarse mediante infusión continua durante no más de 24 horas.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética: Después de la administración de PRECEDEX® (clorhidrato de Dexmedetomidina), la Dexmedetomidina exhibe las siguientes características farmacocinéticas: fase de distribución rápida con una vida media de distribución ($t_{1/2a}$) de alrededor de seis minutos, vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de aproximadamente dos horas, volumen de distribución en estado es-table (VEE) de aproximadamente 118 litros. El clearance tiene un valor estimado de alrededor de 39 l/h. El peso corporal promedio asociado con esta estimación de clearance fue de 72 kg.

La Dexmedetomidina se elimina casi totalmente metabolizada; 95% de la dosis radiomarcada se excreta en la orina y 4% en las heces. Los principales metabolitos excretados son glucurónidos. La unión a las proteínas del clorhidrato de Dexmedetomidina se evaluó en el plasma de hombres y mujeres sanos: la unión promedio fue de 94% y constante con todas las concentraciones estudiadas. La unión a las proteínas fue similar en mujeres y hombres.

La fracción de clorhidrato de Dexmedetomidina que se unió a las proteínas plasmáticas fue estadísticamente mucho menor en personas con deterioro hepático comparada con la de los voluntarios sanos. La posibilidad de desplazamiento de la unión del clorhidrato de Dexmedetomidina por parte de Fentanilo, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína fue explorada in vitro, lo que mostró un cambio imperceptible en la unión del clorhidrato con las proteínas plasmáticas.

La posibilidad de desplazamiento de la unión de fenitoina, warfarina, ibuprofeno, propranolol, teofilina y digoxina por parte del clorhidrato de Dexmedetomidina fue explorada in vitro y ninguno de estos compuestos pareció ser desplazado significativamente por la droga en estudio. Es poco probable que el clorhidrato de Dexmedetomidina provoque cambios significativos desde el punto de vista clínico en la unión a las proteínas plasmáticas de estas medicaciones.

Deterioro hepático: En pacientes con grados variables de deterioro hepático (clase A, B o C de Child-Pugh), los valores de clearance fueron menores que en los sujetos sanos.

Los valores de clearance promedio en pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo fueron de 74, 64 y 53% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente.

Los valores promedio de clearance de la droga libre fueron de 59, 51 y 32% de los observados en los voluntarios sanos, respectivamente. Aunque el clorhidrato de Dexmedetomidina se dosifica hasta alcanzar el efecto deseado, puede resultar necesario considerar una reducción de la dosis de acuerdo con el grado de deterioro hepático.

Deterioro renal: La farmacocinética del clorhidrato de Dexmedetomidina ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC, CL, $t_{1/2}$ y V_{ss}) no fue diferente en los pacientes con deterioro renal severo (CLCR: < 30 ml/min) comparada con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacocinética de los metabolitos de la Dexmedetomidina no han sido evaluados en pacientes con función renal disminuida. Debido a que la mayoría de los metabolitos son excretados por la orina, es posible que los metabolitos se acumulen durante infusiones prolongadas en aquellos pacientes con función renal disminuida (véase Precauciones generales y Dosis y vía de administración).

Sexo: No se observó diferencia en la farmacocinética del clorhidrato de Dexmedetomidina debido al sexo.

Pacientes geriátricos: El perfil farmacocinético del clorhidrato de Dexmedetomidina no fue alterado por la edad. Sin embargo, como ocurre con muchas drogas, los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos de la Dexmedetomidina. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, hubo una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en las personas añasas (> 65 años).

Niños: El perfil farmacocinético del clorhidrato de Dexmedetomidina no se ha establecido en niños.

Farmacodinamia: La Dexmedetomidina es un potente y altamente selectivo agonista de los adrenorreceptores alfa2 con una gran cantidad de propiedades farmacológicas. Brinda sedación y analgesia. En un estudio en voluntarios sanos (N = 10), la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno permanecieron dentro de límites normales y no hubo evidencia de depresión respiratoria cuando se administró PRECEDEX® en infusión I.V. a dosis dentro del rango recomendado (0.2-0.7 mcg/kg/hora). PRECEDEX® permite que los pacientes puedan despertarse fácilmente y cooperar.

Entre otras propiedades simpaticolíticas se encuentra menor grado de ansiedad, estabilidad hemodinámica, disminución de la respuesta de las hormonas al estrés y reducción de la presión intraocular. Se cree que la acción sedante de la Dexmedetomidina está mediada principalmente por los adrenorreceptores alfa2 post-sinápticos, que a su vez actúan sobre la proteína G sensible a la toxina pertussis, lo que provoca un aumento de la capacidad de conducción a través de los canales de potasio. El sitio de los efectos sedantes de la Dexmedetomidina ha sido atribuido al locus ceruleus. Se cree que la acción analgésica es mediada por un mecanismo de acción similar a nivel cerebral y en la médula espinal. La selectividad alfa2 se ha demostrado después de dosis pequeñas y medianas administradas lentamente.

La actividad alfa2 y alfa1 se ha observado después de una administración rápida o de dosis muy altas. La Dexmedetomidina no tiene afinidad por los receptores beta adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos o de la serotonina.

En estudios clínicos que evaluaron pacientes que requerían cuidados intensivos, los pacientes que recibieron Dexmedetomidina alcanzaron los niveles de sedación esperados, estuvieron menos ansiosos y mostraron una importante disminución en la necesidad de analgesia. Sin embargo, los pacientes pudieron despertarse fácilmente, cooperar y orientarse, lo que aumentó la facilidad de su manejo.

En estudios de fase I llevados a cabo con voluntarios sanos, la Dexmedetomidina no provocó depresión respiratoria y demostró una atenuación de la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea al estrés. Estos efectos se confirmaron en estudios de fase III con pacientes que requerían cuidados intensivos. Se llevaron a cabo dos estudios de fase III sobre sedación en UCI para comparar los efectos del clorhidrato de Dexmedetomidina con los del placebo, donde se incluyó propofol o midazolam como medicaciones de rescate para la sedación. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil único del clorhidrato de Dexmedetomidina.

Sedación en la unidad de cuidados intensivos: Los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina alcanzaron los niveles clínicamente indicados de sedación, según mediciones por los puntajes de sedación de Ramsay, y pudieron despertarse fácilmente y cooperar.

Los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina también requirieron menos medicaciones sedantes de rescate desde el punto de vista estadístico que los pacientes tratados con placebo. La Dexmedetomidina ha sido evaluada en la unidad de cuidados intensivos en 3 estudios clínicos doble ciego, controlados contra placebo. En los estudios clínicos, el clorhidrato de Dexmedetomidina fue titulado hasta alcanzar el nivel de sedación deseado, empleando una dosis de carga de 1 mcg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h.

Se emplearon dosis de apenas 0.05 mcg/kg/h con infusiones de hasta 24 horas. Además, por lo menos 60% de los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina no necesitaron midazolam ni propofol para alcanzar los niveles clínicamente indicados de sedación, en comparación con

aproximadamente 60% de los pacientes tratados con placebo que requirieron > 4 mg de midazolam o > 50 mg de propofol. Además, 21% de aquellos pacientes que recibieron Dexmedetomidina requirió sólo niveles subterapéuticos de sedantes.

Analgesia: Los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina requirieron menos tratamiento, desde el punto de vista estadístico, con un analgésico (morfina) que los pacientes tratados con placebo en la unidad de cuidados intensivos. Además, 43% de los pacientes que recibieron Dexmedetomidina pudo prescindir del sulfato de morfina para aliviar el dolor vs. el 17% de los que recibieron placebo.

Menor grado de ansiedad: Los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menor grado de ansiedad, desde el punto de vista estadístico, que los pacientes tratados con placebo.

Estabilidad hemodinámica: Los pacientes tratados con clorhidrato de Dexmedetomidina exhibieron menores valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca, lo que atenuó los aumentos en la presión y en la frecuencia cardíaca relacionados con el estrés observado en los pacientes tratados con placebo.

CONTRAINDICACIONES

La Dexmedetomidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina. Con base en el conocimiento de que la Dexmedetomidina es metabolizada principalmente en el hígado, se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron clorhidrato de Dexmedetomidina.

En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron -hipotensión, hipertensión, bradicardia, boca seca y náuseas.

Episodios adversos emergentes y relacionados* con el tratamiento que se presentaron en > 1% de todos los pacientes tratados con Dexmedetomidina en estudios de sedación con infusión continua en UCI de fase II/III

No se registró evidencia de clastogenicidad en el ensayo citogenético in vitro (linfocitos humanos), como así tampoco en presencia y ausencia de activación metabólica. En ratas, la toxicidad fetal se observó en el aumento de pérdida postimplantación y reducción de crías vivas a dosis S.C. de 200 mcg/kg.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El clorhidrato de Dexmedetomidina deberá ser administrado únicamente por personas experimentadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Debido a los conocidos efectos farmacológicos de la Dexmedetomidina, los pacientes deberán ser controlados continuamente.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de clorhidrato de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Adultos: La dosis del clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado. Para los pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h.

La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el efecto clínico deseado. El clorhidrato de Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica. Algunos pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados.

Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología

clínica. La Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario suspender la administración de Dexmedetomidina antes de la extubación.

Función hepática dañada: Reducciones de la dosis deben ser consideradas para los pacientes con daño hepático, pues el clorhidrato de Dexmedetomidina es metabolizado principalmente en el hígado.

Función renal dañada: Puede ser necesario considerar reducciones de la dosificación

Ancianos: La Dexmedetomidina deberá titularse según la respuesta del paciente.

Los pacientes geriátricos (de más de 65 años) a menudo requieren dosis más bajas de Dexmedetomidina.

Niños: No se ha estudiado la seguridad y eficacia del clorhidrato de Dexmedetomidina en niños.

Administración: Para administrar el clorhidrato de Dexmedetomidina se deberá emplear un dispositivo de infusión controlada.

La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del clorhidrato de Dexmedetomidina.

La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retirar 2 ml del concentrado de clorhidrato de Dexmedetomidina y agregar a 48 ml

de clo-ruro de sodio al 0.9% para totalizar 50 ml. Agitar suavemente para mezclar bien. Un aparato de infusión controlada debe ser utilizado para administrar el clorhidrato de Dexmedetomidina.

Después de la dilución, el clorhidrato de Dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde el advenimiento de la técnica peridural se ha utilizado tanto como técnica anestésica así como técnica analgésica postoperatoria.

En la actualidad en nuestro universo de trabajo dentro de la derechohabencia del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en Toluca de Lerdo en el Estado de México, la analgesia peridural ha sido muy utilizada para recuperación postoperatoria de pacientes sometidos a cirugía mayor así como pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica.

Las ventajas de la anestesia regional versus la anestesia general en los procedimientos a estudiar en este protocolo (cirugía de abdomen inferior y miembros pélvicos) son básicamente 3: primera, la disminución del sangrado transoperatorio, debido a la disminución del tiempo quirúrgico; segunda, recuperación postanestésica más pronta y sin tantos efectos colaterales; tercera manejo del dolor postoperatorio superior que con otras técnicas analgésicas, y así mismo una corta estancia hospitalaria relacionada a una mejor recuperación.

La adición de coadyuvantes a los anestésicos locales ha contribuido a un adecuado control del dolor postoperatorio en pacientes ingresadas en esta unidad médica sin embargo los efectos colaterales de algunos de ellos como son náuseas y vómito postoperatorios, mareo, depresión respiratoria entre otras características de los analgésicos opioides han generado desuso en los mismos, con el uso de agonistas adrenérgicos se plantea la ausencia de los mencionados efectos colaterales, por lo que el propósito de este estudio se centra en la utilización de agonistas adrenérgicos para analgesia postoperatoria, sin la presencia de dichos efectos en la población derechohabiente de esta institución.

El uso de agonistas adrenérgicos a estado sometido a múltiples estudios para probar su efectividad y superioridad por sobre los analgésicos opioides, la Dexmedetomidina es considerada actualmente como el prototipo de los

agonistas alfa 2 superselectivos, en comparación con la Clonidina principal representante de este grupo de medicamentos es 8 veces superior en cuanto a su selectividad alfa 2, lo que supone una mejor modulación del estado de vigila, moderado por el locus ceruleus núcleo cerebral encargado de dicho efecto.

En el caso propio del Hospital Materno Infantil se han utilizado adyuvantes del tipo de los opioides para prolongar la analgesia postquirúrgica, sin embargo, debido a sus efectos colaterales no son ahora tan utilizados por lo que, se decide realizar el presente trabajo para coadyuvar en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Por lo cual la adición de este tipo de medicamento supone un mejor control del dolor postoperatorio sin las desventajas provocadas por los efectos colaterales de los analgésicos opioides.

Todo esto colaborando a disminuir el costo de día-cama-paciente en la población del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM; por lo cual nos preguntamos:

¿Es más efectiva la Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/Kg combinada con Dexmedetomidina a 1 mcg/kg, comparado con la administración de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg combinada con Fentanilo a 1mcg/kg por vía peridural como analgesia postoperatoria en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen y miembros pélvicos?

6. JUSTIFICACIONES.

Científicas.

Se han reportado numerosos estudios de diferentes tipos que han demostrado la utilidad de la analgesia peridural postoperatoria para disminuir la estancia intrahospitalaria de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en comparación con la analgesia intravenosa.

Dentro de este tipo de analgesia lo más utilizado hasta ahora es la preparación de anestésicos locales con opioides así como alfa dos agonistas (Clonidina), sin embargo con ciertas reservas en cuanto a los opioides debido a sus efectos secundarios y adversos, por lo cual se propone utilizar la combinación de alfa dos agonista, en este caso la Dexmedetomidina, para evitar dichos efectos y contribuir a una buena analgesia postquirúrgica.

Académicas.

Ante todo lo anteriormente expuesto en los diferentes estudios realizados, se ha resuelto plantear la posibilidad de utilizar la Dexmedetomidina como adyuvante en la analgesia postoperatoria de la población del hospital Materno Infantil del ISSEMyM sometida a cirugía de abdomen inferior y miembros pélvicos, esto en beneficio de los pacientes de esta institución, así como de los futuros médicos en formación.

Administrativas.

Así mismo en beneficio de la propia institución, ya que se plantea que el uso de la combinación de anestésico local más Dexmedetomidina contribuirá disminuyendo la estancia intrahospitalaria de los pacientes incluidos en el presente estudio, disminuyendo los costos por día-cama-paciente.

7. HIPÓTESIS.

La administración de Ropivacaína 0.75% más Dexmedetomidina 1 mcg/kg por vía peridural en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros inferiores en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM proporciona una analgesia postquirúrgica más efectiva comparada con la administración de Ropivacaína al 0.75% mas Fentanilo 1mcg/kg por vía peridural en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros inferiores evaluado mediante la Escala Visual Análoga (EVA).

4.1 HIPÓTESIS NULA.

La administración de Ropivacaína 0.75% más Dexmedetomidina 1 mcg/kg por vía peridural en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros inferiores en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM proporciona igual analgesia postquirúrgica comparada con la administración de Ropivacaína al 0.75% mas Fentanilo 1mcg/kg por vía peridural en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros inferiores, evaluado mediante la Escala Visual Análoga (EVA).

8. OBJETIVOS.

8.1 GENERAL:

Comparar la efectividad de la administración de Dexmedetomidina por vía peridural a 1 mcg/kg más ropivacaína al 0.75% a 2mg/kg con la efectividad de la administración de Fentanilo por vía peridural a 1 mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg para el manejo postoperatorio de pacientes pediátricos sometidos a cirugía electiva de abdomen y miembros pélvicos en el hospital materno infantil del ISSEMyM.

8.2 ESPECIFICOS:

1. Valorar el termino de bloqueo neuroaxial con escala de Bromage en los pacientes del grupo de estudio de la Dexmedetomidina.
2. Valorar el termino de bloqueo neuroaxial con escala de Bromage en los pacientes del grupo de estudio de Fentanilo.
3. Determinar la frecuencia cardíaca en el grupo de estudio de la Dexmedetomidina.
4. Determinar la tensión arterial en el grupo de estudio de la Dexmedetomidina.
5. Determinar el dolor en base a la escala de EVA en el grupo de estudio de la Dexmedetomidina.
6. Determinar la frecuencia cardíaca en el grupo de estudio de Fentanilo.
7. Determinar la tensión arterial en el grupo de estudio de Fentanilo.
8. Determinar el dolor en base a la escala de EVA en el grupo de estudio de Fentanilo.
9. Valorar la presencia de efectos adversos de los pacientes tratados con Dexmedetomidina.
10. Valorar la presencia de efectos adversos de los pacientes tratados con Fentanilo.

9. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

9.1 Diseño del estudio:

Cuasiexperimental

9.2 Universo de trabajo:

Población pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM con edades comprendidas de entre 7 y 17 años programados y electivos fuera de programa para cirugía abdominal o de miembros pélvicos.

9.3 Muestra:

No probabilística de oportunidad y secuencial con asignación aleatoria a Grupo 1 (combinación con Dexmedetomidina), y Grupo 2 (combinación con Fentanilo), consignándose en el estudio 70 pacientes divididos en dos grupos de 35 pacientes cada uno.

10. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

10.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<i>INTENSIDAD DEL DOLOR (mediante la medición del dolor)</i>	Experiencia sensorial desagradable en respuesta a un estímulo externo (evaluado mediante la escala de EVA)	Dolor secundario a cirugía y evaluado mediante escala de EVA donde: 0 = sin dolor, 1-3 = dolor leve, 4-7 = Moderado y más de 8 intenso.	Cualitativa	Ordinal
<i>Frecuencia Cardíaca</i>	Número de latidos por minuto	Aumento o disminución del 20% de la frecuencia cardíaca basal implicarían una respuesta desfavorable	Cuantitativa.	Discreta.
<i>Tensión Arterial Media</i>	Suma de dos veces el valor de la presión arterial diastólica más la presión arterial sistólica entre tres	Aumento o disminución del 20 % de la tensión arterial media basal implicaría una respuesta desfavorable	cuantitativa	Discreta.
<i>Bloqueo Neuroaxial</i>	Perdida de la movilidad secundaria a la administración neuroaxial de anestésico local (Medida por la escala de Bromage).	Escala de Bromage: 1=no hay bloqueo motor, 2=33%, 3=66%, 4=99% de presencia de bloqueo de miembros pélvicos.	Cualitativa.	Ordinal.

10.2 VARIABLE INDEPENDIENTE:

1. Fentanilo a 1 mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg
2. Dexmedetomidina a 1 mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg

10.3 VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Intensidad del dolor.
2. Tensión arterial.
3. Frecuencia cardiaca.
4. Bloqueo Neuroaxial.

11. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron en el estudio a 70 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros pélvicos que cumplieron con los criterios de inclusión durante los meses de Enero /Abril del 2012, que fueron sometidos a cirugía de abdomen y miembros pélvicos; estos divididos de manera aleatoria en dos grupos de 35 pacientes.

12. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 7 a 17 años sometidos a cirugía abdominal o de miembros pélvicos.
2. Pacientes ASA I-III
3. Ambos sexos.
4. Ser Derechohabiente de ISSEMyM.
5. Contar con el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Sensibilidad conocida a los medicamentos a utilizar (Dexmedetomidina y Fentanilo).
2. Pacientes con alteraciones a nivel de la columna vertebral.
3. Pacientes con antecedente de coagulopatías.
4. Pacientes que ingresan de manera urgente a quirófano.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes en los que no sea posible realizar de manera exitosa una técnica peridural.
2. Pacientes en los que se cometa punción de duramadre durante procedimiento anestésico.
3. Pacientes que presenten Efectos Adversos al fármaco utilizado (Dexmedetomidina o Fentanilo).
4. Paciente con absorción masiva del anestésico local.
5. Cambio de técnica anestésica durante procedimiento quirúrgico.
6. Reacciones alérgicas a Dexmedetomidina ó Fentanilo.
7. Paro cardiorrespiratorio.

13. PROCEDIMIENTO.

Previa autorización del presente protocolo de estudio por el Comité de Investigación del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM y del comité de ética local; y previamente obtenido el consentimiento informado por parte de los padres del paciente pediátrico que cumplió con los criterios de inclusión al estudio, (durante consulta preanestésica, en la cual se revisaron también exámenes preoperatorios) previa aleatorización por el investigador, se ingresó a sala de quirófano y una vez instaurado el monitoreo tipo 1 (Tensión Arterial, Frecuencia cardíaca, Saturación por pulsioximetría), continuo, se realizó la aplicación de anestesia peridural por vía lumbar; siendo las soluciones a base de Ropivacaína al 0.75% a dosis de 2 mgs/Kg más Dexmedetomidina 1mcg/Kg ó Ropivacaína 0.75% a dosis de 2 mgs/Kg más Fentanilo 1 mcg/Kg, aforando el medicamento a la cantidad necesaria para alcanzar nivel anestésico dependiente del procedimiento quirúrgico, asignándose a los pacientes a uno u otro grupo de estudio por medio de una tabla de números aleatorios, efectuado por el investigador.

Anestesia peridural lumbar: se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo, previa precarga hídrica con solución Salina 10cc/Kg, se realiza asepsia y antisepsia de región dorsolumbar, se localiza espacio intervertebral L2-L3, se infiltra con lidocaína simple a 1 mg/kg, se punciona con aguja tipo Weiss 17G, se realiza técnica de pérdida de la resistencia tipo Pitkin, una vez siendo positiva se administrara la solución que aplique correspondiente al grupo de estudio y peso del paciente.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico y con el paciente en sala de recuperación postanestésica, se valoró el bloqueo neuroaxial, utilizando la escala de Bromage modificada, se valoraron los parámetros ya mencionados en las variables de este estudio (Frecuencia Cardíaca, Tensión Arterial, e intensidad del Dolor por medio de la Escala Visual Análoga) a los 0, 30, 60, 120 y 180 minutos, por un médico anestesiólogo encargado del área de recuperación postanestésica y para la toma de signos vitales se utilizó el monitor automatizado de marca "COMEN" modelo "C80"

En el caso de los pacientes que presentaron efectos adversos durante el procedimiento se utilizaron medicamentos, para contrarrestar dichos efectos (bradicardia, hipertensión, reacciones alérgicas).

Los datos se integraron a una hoja de recolección de datos (ver anexos), para su posterior análisis con métodos estadísticos.

14. ANALISIS ESTADISTICO.

Análisis estadístico: El análisis se llevó a cabo por medio de estadística inferencial no paramétrica, utilizando X^2 así como el coeficiente de correlación e independencia para tabulaciones "V de Cramer"

- VARIABLES INVOLUCRADAS:
 - Grado de analgesia posquirúrgica inmediata
 - Presencia de Efectos Adversos
 - Variaciones hemodinámicas
- UNIDAD EMPÍRICA.
 - 70 pacientes pediátricos sometidos a cirugía de abdomen o miembros inferiores en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

15. CONSIDERACIONES O IMPLICACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con la legislación del Estado (R.D. 561/1993) y de la Directiva Comunitaria (91/507/CEE) por tratarse de un estudio de ensayo clínico controlado, se realizó según las normas de la buena práctica médica.

Las normas de la buena práctica clínica, sirvieron de guía para asegurar que la investigación se llevó a cabo según los más elevados estándares de calidad, siguiendo los criterios éticos (basados en la Declaración de Helsinki) y con un equipo médico de garantía.

Se les explicó ampliamente a los padres del paciente en estudio, en que consiste el estudio y su participación; en cuanto a la aprobación de la administración de medicamentos, sus posibles efectos secundarios y los beneficios que tendría tras la aplicación de los mismos. Dándose por enterado y aprobando la participación del menor, con la firma del consentimiento informado.

El presente estudio, se fundamentó en la experimentación previa y reciente, realizada en otros países y en nuestro país; se contempló de acuerdo a los lineamientos éticos de Helsinki (Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado) y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud en su título segundo, sobre aspectos éticos de la investigación.

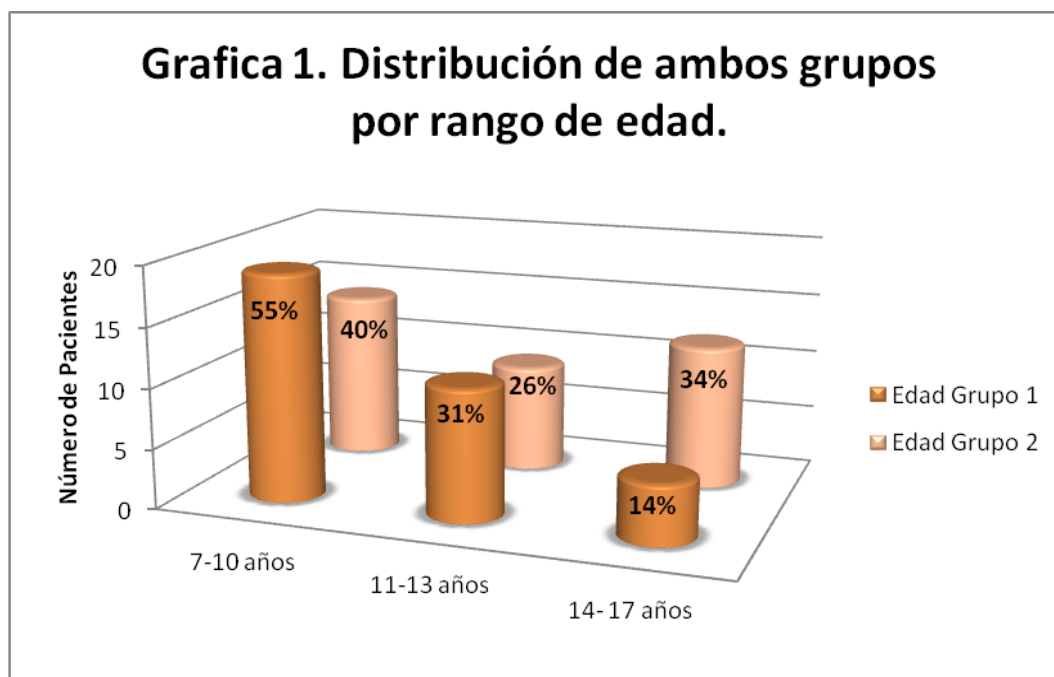
Se rigió bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2011, apartados 8 y 9 sobre la práctica de la anestesia y la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

16. RESULTADOS:

En el estudio realizado de comparación entre Dexmedetomidina combinada con Ropivacaína al 0.75% versus Fentanilo combinado con Ropivacaína al 0.75% por vía peridural para analgesia postoperatoria en pacientes pediátricos sometidos a cirugía electiva en abdomen y miembros pélvicos en Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, se obtuvo una muestra de 70 paciente distribuidos de manera aleatoria en dos grupos y que cumplieron con los requisitos y criterios de inclusión, de estos la distribución de los pacientes con respecto a la edad se estableció en rangos de edad para ambos grupos encontrando una media para el grupo 1 (Dexmedetomidina), de 10.8 y para el grupo 2 (Fentanilo), de 11.82.

EDAD	Grupo 1	Grupo 2
7-10 años	19 (55%)	14 (40%)
11-13 años	11 (31%)	9 (26%)
14- 17 años	5 (14%)	12 (34%)
Estadística descriptiva		
Media	10.8	11.8285714
Desviación Estándar	2.471	2.89508421

Tabla 1 Rangos de edad

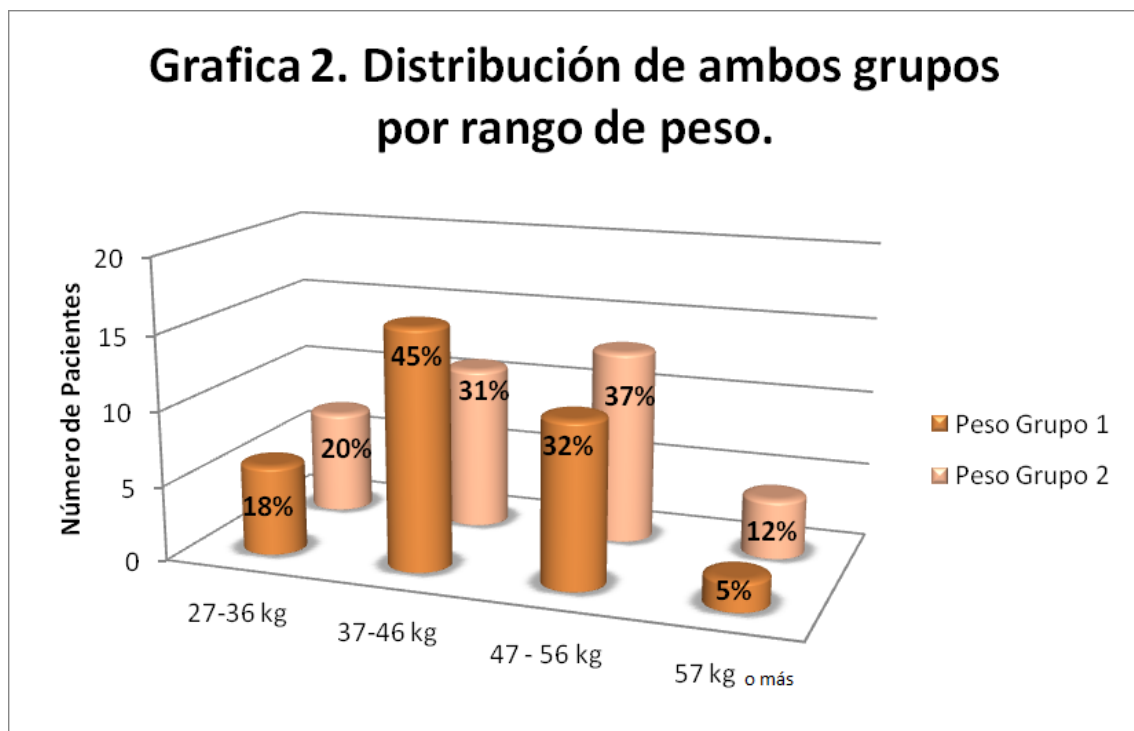


Fuente: Hojas de Recoleccion de datos

La distribución de los pacientes en rango de peso se determinó para ambos grupos por intervalos de peso encontrando una media para el grupo 1 (Dexmedetomidina) de 42.9 y una media para el Grupo 2 (Fentanilo) de 45.3, no encontrando diferencia importante entre ambos grupos.

PESO	Grupo 1	Grupo 2
27-36 kg	6 (18%)	7 (20%)
37-46 kg	16 (45%)	11 (31%)
47 - 56 kg	11 (32%)	13 (37%)
57 kg o más	2 (5%)	4 (12%)
Estadística descriptiva		
Media	42.914	45.3142857
Desviación Estándar	7.9275	9.7310039

Tabla 2 Rangos de peso

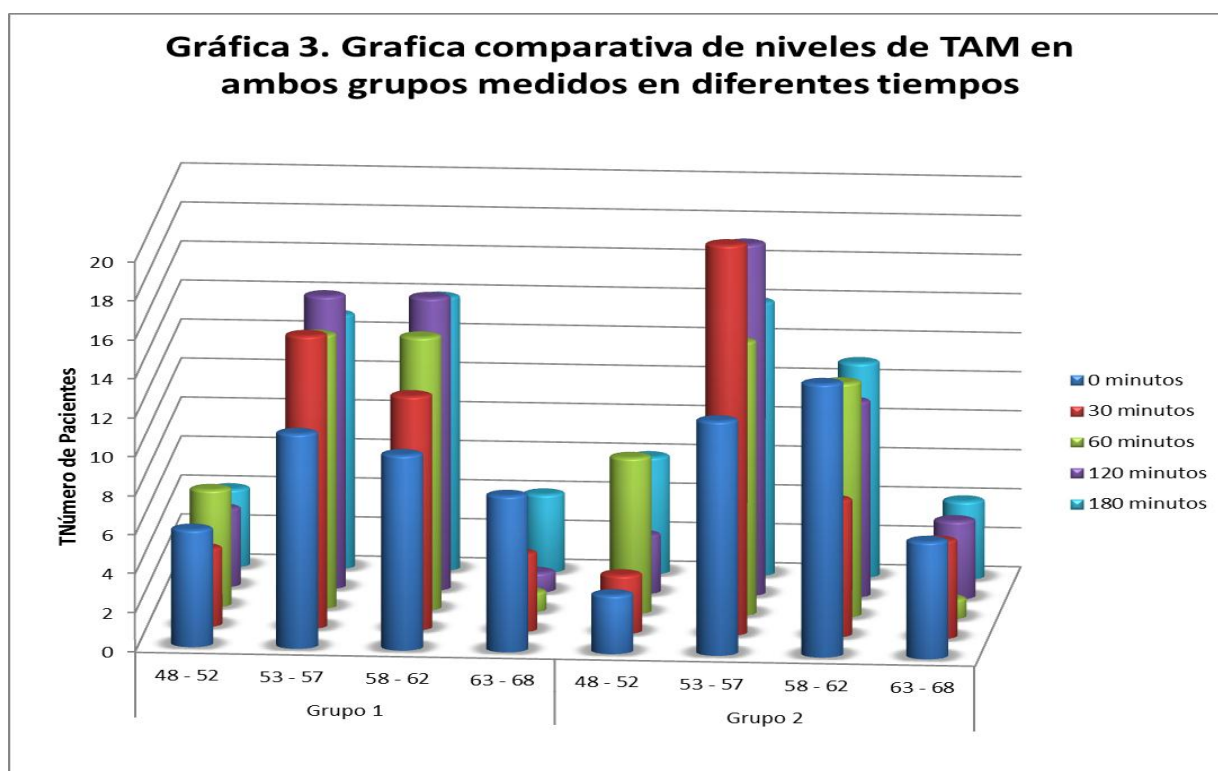


Fuente: Hojas de Recoleccion de datos

Evaluación de Tensión Arterial Media								
	Grupo 1				Grupo 2			
	48 - 52	53 - 57	58 - 62	63 - 68	48 - 52	53 - 57	58 - 62	63 - 68
0 minutos	6	11	10	8	3	12	14	6
30 minutos	4	15	12	4	3	20	7	5
60 minutos	6	14	14	1	8	14	12	1
120 minutos	4	15	15	1	3	18	10	4
180 minutos	4	13	14	4	6	14	11	4

Tabla 3 Rangos de Tensión Arterial Media.

Evaluando las cifras tensionales en cuanto a los diferentes tiempos de medición de la misma no se encuentran diferencias importantes lo que nos indica que ninguna de las combinaciones influyo de manera significativa en los niveles de TAM presentados en los pacientes durante el tiempo de estudio.

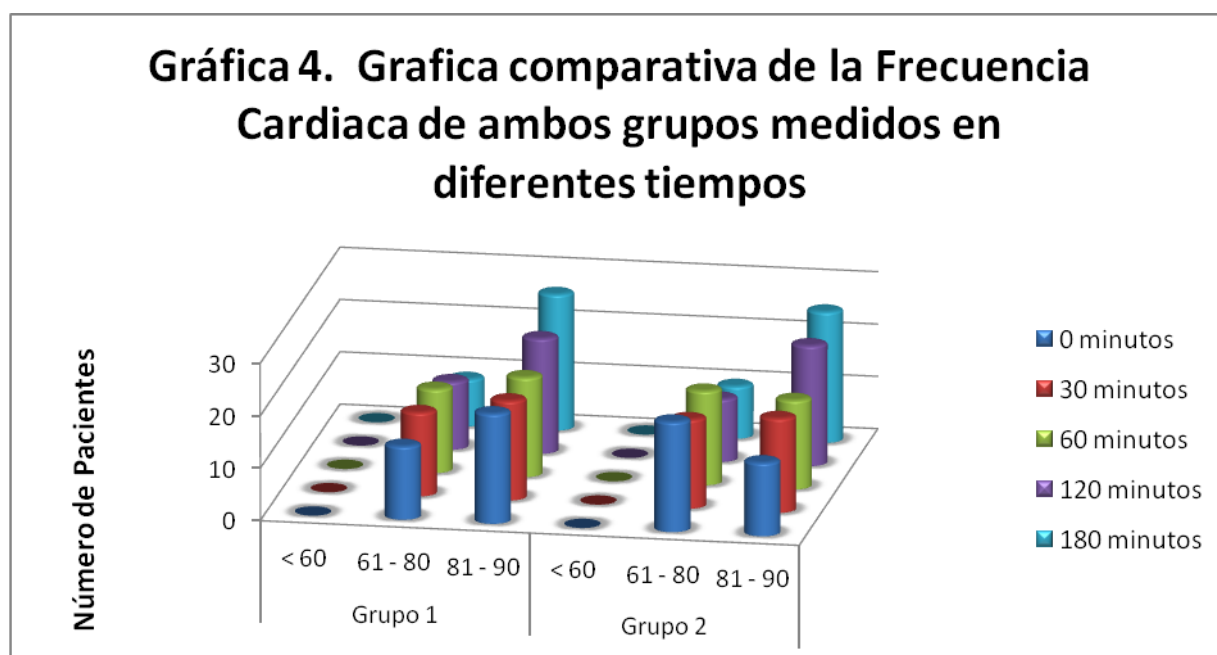


Fuente: Hojas de Recoleccion de datos

	Evaluación de Frecuencia Cardiaca					
FC	Grupo 1			Grupo 2		
	< 60	61 – 80	81 - 90	< 60	61 - 80	81 – 90
0 minutos	0	14	21	0	21	14
30 minutos	0	16	19	0	17	18
60 minutos	0	16	19	0	18	17
120 minutos	0	13	22	0	12	23
180 minutos	0	9	26	0	10	25

Tabla 4 Rango de Frecuencia Cardiaca

Así mismo que con las cifras tensionales en cuanto a la medición de las frecuencias cardiacas en los tiempos establecidos no se encuentra diferencia importante entre ambos grupos, lo que nos indica que ninguna de las combinaciones influyo de manera significativa en la frecuencia cardiaca de los pacientes en ambos grupos de estudio.



Fuente: Hojas de Recoleccion de datos

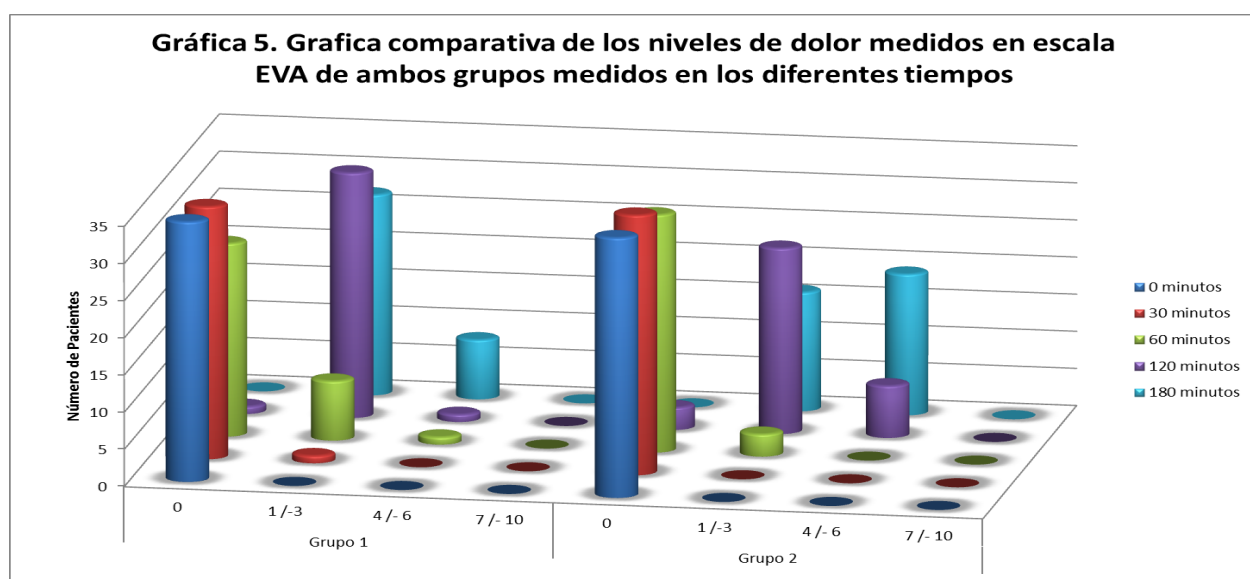
	ESCALA VISUAL ANALOGA							
EVA	Grupo 1				Grupo 2			
	0	1 /- 3	4 /- 6	7 /- 10	0	1 /- 3	4 /- 6	7 /- 10
0 minutos	35	0	0	0	35	0	0	0
30 minutos	34	1	0	0	35	0	0	0
60 minutos	26	8	1	0	32	3	0	0
120 minutos	1	33	1	0	3	25	7	0
180 minutos	0	27	8	0	0	16	19	0
$\chi^2 = 43.6$								

Tabla 5 Rango de Valoración por Escala de EVA

El valor de χ^2 en tablas para 4 grados de libertad con un nivel de significancia de 0.05

Por lo tanto: χ^2 (calculada) = **43.6** > χ^2 (tabulada) = **40.1** = se acepta la Hipótesis de investigación.

Lo que nos indica que el medicamento influyó en el nivel de dolor presentado por los pacientes

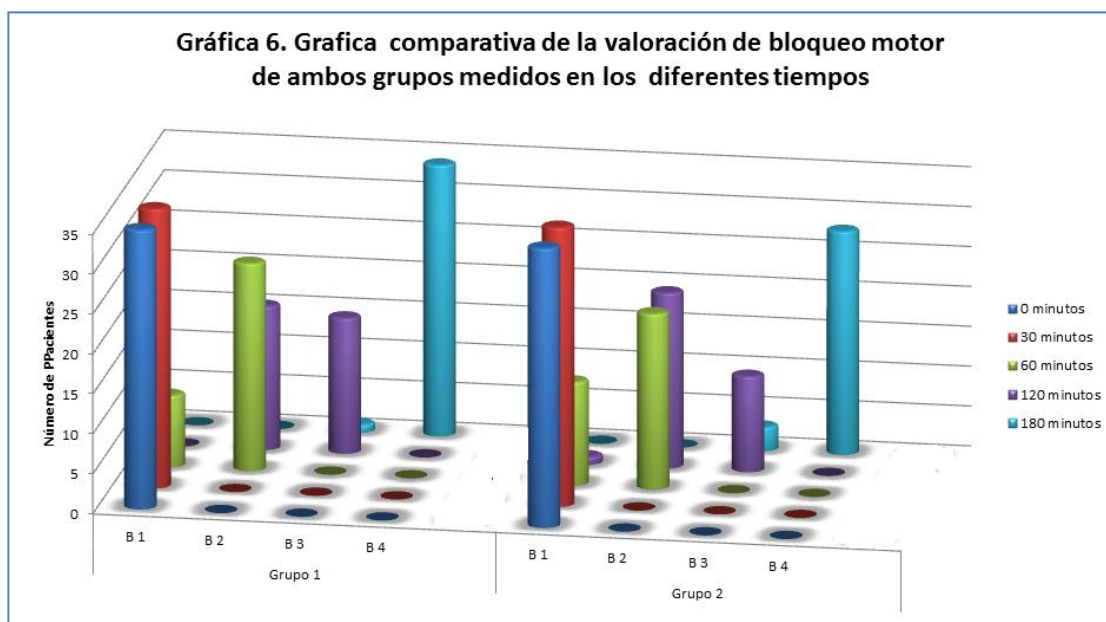


Fuente: Hojas de Recolección de datos

	Escala Bromage							
Bromage	Grupo 1				Grupo 2			
	B 1	B 2	B 3	B 4	B 1	B 2	B 3	B 4
0 minutos	35	0	0	0	35	0	0	0
30 minutos	35	0	0	0	35	0	0	0
60 minutos	9	26	0	0	13	22	0	0
120 minutos	0	18	17	0	1	22	12	0
180 minutos	0	0	1	34	0	0	3	28

Tabla 6 Rango de valoración por la Escala de Bromage

Evaluando las diferentes cifras de la valoración con Escala de Bromage a los diferentes tiempos evaluados, encontramos que una mas pronta recuperación de los efectos de bloqueo neuroaxial en el grupo 1 (Dexmedetomidina), comparado con el grupo 2 (Fentanilo).



Fuente: Hojas de Recolección de datos

17. DISCUSIÓN:

- Los resultados del estudio muestran que los parámetros hemodinámicos se conservan muy similares en ambos grupos únicamente disminuidos en un inicio por acción simpática de la combinación de anestésico local más coadyuvante, posteriormente aumentan de forma progresiva a través de los puntos de corte de tiempo asignados para el estudio, lo que muestra reversión del efecto del anestésico local; lo cual es diferente para ambos grupos de estudio. En todo momento no se observa una diferencia entre ambas combinaciones, relacionado por el efecto colateral de los coadyuvantes.
- La tendencia de la Escala de Bromage durante los diferentes puntos de corte en el tiempo de estudio, mostraron una tendencia en ambos grupos a aumentar a partir de los 120 minutos, sin embargo existe una marcada diferencia en cuanto a que el grupo de la combinación de Dexmedetomidina más anestésico local recupera más rápidamente la movilidad de miembros pélvicos, lo que da por asentado que la combinación de anestésico local más Fentanilo prolonga el efecto del primero.
- Contrario al efecto de la combinación de Anestésico local más opioide, el efecto analgésico probable de la Dexmedetomidina se podría observar al analizar la curva de EVA la cual comienza aumentar a partir de los 60 minutos, en la combinación con opioide no así la de la Dexmedetomidina.
- Los valores de EVA para ambos grupos aumentan con el tiempo, sin embargo el grupo de la combinación de Dexmedetomidina tiende a mantener valores de EVA menores a 4, y el grupo de la combinación con Fentanilo al final del estudio muestra un EVA en algunos pacientes de hasta 5, con lo que se podría suponerse un mejor control del dolor en la combinación con Dexmedetomidina.
- Se puede entonces considerar que la combinación de anestésico local más Alfa 2 agonista proveen un mejor control del dolor postquirúrgico hasta por 180 minutos con efecto hemodinámico tolerable y más pronta recuperación del efecto de bloqueo motor que la combinación de anestésico local más Fentanilo.
- Al ser la Dexmedetomidina 5 veces más potente que otros α_2 agonistas y actuar específicamente a nivel de los receptores α_2 A/D, se demuestra por este estudio que la adición de la misma a anestésicos locales por vía peridural brindará estabilidad hemodinámica y analgesia, mejorando la calidad anestésica, sin depresión respiratoria, que podría estar dada por la adición de opioides a anestésicos locales.⁽³⁰⁾

18. CONCLUSIÓN:

Se concluye que la combinación de Dexmedetomidina a 1mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg provee un menor tiempo de recuperación del bloqueo motor comparada con la combinación de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg más Fentanilo a 1mcg/kg

Se concluye que la combinación de Dexmedetomidina a 1mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg no presenta diferencia significativa en la evaluación de la tensión arterial media comparada con la combinación de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg más Fentanilo a 1mcg/kg

Se concluye que la combinación de Dexmedetomidina a 1mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg no presenta diferencia significativa en la evaluación de la frecuencia cardiaca comparada con la combinación de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg más Fentanilo a 1mcg/kg

Se concluye que la combinación de Dexmedetomidina a 1mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg presenta una diferencia positiva ante la combinación de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg más Fentanilo a 1mcg/kg en cuanto al control adecuado del dolor postoperatorio en los 70 pacientes estudiados

Se concluye que la combinación de Dexmedetomidina a 1mcg/kg más Ropivacaína al 0.75% a 2mgs/kg y la combinación de Ropivacaína al 0.75% a 2 mgs/kg más Fentanilo a 1mcg/kg son seguras puesto que no se reportaron efectos adversos de ningún tipo en los 70 pacientes incluidos en este estudio.

19. ANEXOS.

ANEXO 1

CLASIFICACION DEL ESTADO FISICO, SEGÚN THE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGIST (ASA)

Clasificación	Definición
ASA I	Paciente normal y sana
ASA II	Paciente con enfermedad sistémica ligera
ASA III	Paciente con enfermedad sistémica grave, que limita sus actividades, pero no la incapacita
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica incapacitante, que constituye una amenaza para la vida
ASA V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva más de 24 horas, con o sin cirugía
URGENCIAS (U)	Paciente perteneciente a las clases anteriores y que será sometido a cirugía de urgencia

Fuente: Miller, R. Anestesia. Editorial Harcourt Brace. 6ª edición. 1998.

ANEXO 2

ESCALA ANALOGA VISUAL DEL DOLOR

El paciente puede describir la intensidad subjetiva del dolor, simplemente indicando su grado en la escala. Es una regla del 0 al 10.

Grado	<i>Intensidad del dolor</i>
0	Nada de dolor
1-3	Dolor leve
4-7	Dolor Moderado
8-10	Dolor intenso

Fuente: Puebla D. Dolor: tipos de dolor y escala terapéutica de la O. M. S. Dolor iatrogénico. Oncología, 2005.

ANEXO 3

ESCALA DE BROMAGE MODIFICADA

<i>Grado de bloqueo motor</i>	<i>Definición</i>
1 (0%)	Sin bloqueo motor
2 (33%)	Incapaz de levantar la pierna extendida, capaz de rodillas y pies
3 (66%)	Incapaz de levantar la pierna extendida o rodillas, capaz de mover los pies
4 (99%)	Bloqueo motor completo de los miembros inferiores

Fuente: Beilin, Y. Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: A dose finding study. *Anesth Analg* 1999;88:1340-5.

ANEXO 4
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo: _____

Iniciales del (la) paciente _____

Clave ISSEMyM _____

Edad: ____ años ASA: _____ Talla: ____ cm Peso: ____ Kg

Diagnóstico: _____

Antecedentes anestésicos: _____

Hora de aplicación de la anestesia: _____

Hora de término de la anestesia: _____

Interespacio: _____

MONITOREO POSTANESTESICO

Tiempo (minutos)	0	30	60	90	120	360	720
FC							
TAM							
EVA							

Tiempo transcurrido de la administración de la anestesia hasta que el (la) paciente refiere dolor postquirúrgico:

Observacion: _____



ANEXO 5



Gobierno del Estado de México
Instituto de seguridad Social del estado de México y Municipios
Hospital Materno Infantil

Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica

Título del protocolo: **Estudio comparativo de la eficacia de Dexmedetomidina mas ropivacaína versus Fentanilo más ropivacaína en la analgesia postoperatoria en cirugía de abdomen y miembros pélvicos en pacientes pediátricos en el hospital materno infantil del ISSEMyM**

Investigador principal-----
Sede donde se realizará el estudio-----
Nombre del paciente-----

A usted se le está invitando a dar el consentimiento para que su hijo(a) participe en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este procedimiento se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada

1.- Justificación: Se han reportado numerosos estudios de diferentes tipos que han demostrado la utilidad de la analgesia peridural postoperatoria para disminuir la estancia intrahospitalaria y presencia de dolor de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos.

El medicamento que se pretende utilizar durante este estudio pertenece a una familia que se llaman alfa 2 agonistas que han demostrado ofrecer quitar el dolor cuando son mezclados con anestésicos locales.

La Dexmedetomidina es actualmente el principal prototipo de la familia ya mencionada, demostrando una gran utilidad en el tratamiento y prevención del dolor.

2.-Objetivo del estudio: A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo comparar la eficacia de la combinación Dexmedetomidina -Ropivacaína, respecto a la combinación Fentanilo-Ropivacaína ambas combinaciones por vía peridural, para lograr evitar el dolor postoperatorio en el paciente pediátrico postoperado de abdomen o miembros pélvicos.

3.-Beneficio del estudio: Se ofrece el tratamiento más actual y novedoso hasta la fecha. La combinación que proponemos Dexmedetomidina-Ropivacaína, ayudará a evitar la necesidad de asistencia para mitigar el dolor en el postoperatorio debido a sus propiedades analgésicas importantes y además de quitar la ansiedad lo que conlleva a una menor estancia intrahospitalaria.

4.-Procedimiento del estudio: El estudio consta de las siguientes fases: Se administrará en conjunto y de manera aleatorizada cualquiera de las combinaciones a evaluar (Dexmedetomidina-Ropivacaína ó Fentanilo-Ropivacaína) por vía peridural antes de iniciar el procedimiento y una vez terminado el procedimiento anestésico-quirúrgico, se evaluará en el área de recuperación postanestésica, el dolor así como los signos vitales del paciente a los 0, 30, 60, 90, 120, 360, y 720 minutos, esto para determinar la eficacia de ambas combinaciones.

5.-Riesgos asociados con el estudio: El riesgo que se ha demostrado está relacionado con el uso de Dexmedetomidina (que es un medicamento ansiolítico y que también cuenta con propiedades analgésicas) puede causar disminución de la frecuencia cardíaca, y aumento de la tensión arterial y Fentanilo un tipo de opioide sintético que proporciona analgesia y que también puede causar depresión respiratoria a dosis superiores a las recomendadas.

Aclaraciones

Su decisión de que su hijo(a) participe en el estudio es voluntaria

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, o su hijo(a) en caso de no aceptar la invitación

No tendrá que hacer gasto alguno

No recibirá pago por su participación

Puede solicitar información en cualquier momento

El estudio será confidencial.

Si considera que no hay preguntas acerca de la participación de su hijo(a), puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento

Gobierno del Estado de México
Instituto de seguridad Social del estado de México y Municipios
Hospital Materno Infantil

Yo ----- he leído, comprendido la información anterior, y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informada y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados y difundidos con fines científicos. Convengo en que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación.

Firma del padre o tutor del participante

Testigo 1 Firma

Testigo 2 Firma

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante)

He explicado a la Sra. -----
-----la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican la participación de su hijo(a).

He contestado a las preguntas en la medida de lo posible, y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he tenido y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma de Investigador

20. Referencias bibliográficas.

1. Santana H D, Cruz García, Rojas P, López mariscal, Eficacia de la analgesia epidural posoperatoria con Fentanilo y bupivacaína en comparación con buprenorfina y bupivacaína en pacientes sometidos a artroplastia de cadera, revista de especialidades médico-quirúrgicas 2010; 15(4):204-210
2. Sainz Cabrera h, Aldrete V y Vilaplana S., la anestesia epidural continua por vía lumbar: antecedentes y descubrimiento. Anest rean 2007; 6 (2):1-18.
3. Saraiva S; Tieco S; Costa DS; Aparecido B; pontes h; Pinheiro NS; Cerqueira j; Efeito sinérgico entre a Dexmedetomidina e a ropivacaína 0,75% na anestesia peridural; rev assoc med bras 2008; 54(2): 110-5
4. Vieira A ; Brandão T; Aguiar A; Aparecido F; Donizeti E; Pova C; Clonidina e Dexmedetomidina por Via Peridural para Analgesia e Sedação Pós-Operatória de Colectectomia; Rev Bras Anesthesiol. 2004; 54:4: 473 – 478
5. El-Hennawy, Abd-Elwahab, Abd-Elmaksoud, El-Ozairy, and S. R. Boulis, Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children, British Journal of Anaesthesia 103 (2): 268–74 (2009)
6. Schug S A Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia.CNS Drugs 2006;20(11):917-33.
7. Cox F (2010) Basic principles of pain management: assessment and intervention. Nursing Standard. 25, 1, 36-39.
8. Lakshmi M, Scott S. R, Steinberg R, Adesioye J, The efficacy of postoperative perineural infusion of bupivacaine and clonidine after lower extremity amputation in preventing phantom limb and stump pain, Journal of Clinical Anesthesia (2007) 19, 226–229
9. Singh S, Aggarwal A,A randomized controlled double-blinded, prospective study of the efficacy of clonidine added to bupivacaine as compared with bupivacaine alone use don supraclavicular brachial plexus block for upper limb surgeries, Indian Journal of Anaesthesia, vol 54, issue 6, Nov-Dec 2010.
10. Jit Singh Bajwa, Kaur Bajwa, Comparison of epidural ropivacaine and ropivacaine clonidine combination for elective cesarean sections, Saudi J Anaesth, Vol. 4, Issue 2, May-August 2010

11. Abreu B, Dexmedetomidina asociada a levobupivacaina vía peridural en pacientes sometidas a histerectomía abdominal en el Hospital C Central Universitario Dr. Antonio Maria Pineda Barquisimeto Estado Lara 2004-2005.
12. Landeros-Navarro, Zepeda-López, Comparación de los efectos sedantes de Dexmedetomidina con y sin dosis de impregnación en pacientes bajo anestesia regional, Vol. 32. No. 3 Julio-Septiembre 2009 pp 150-155
13. Sánchez E, Chavez O, Hernandez D, Dexmedetomidina en anestesia pediátrica, Anestesia en Mexico 2006;(supl 1):112-119.
14. Cedillo A., Cardenas J, Juarez O, Gonzalez J, Dexmedetomidina, Bupivacaina y Fentanil Vs Bupivacaina y Fentanil. Analgesia Extradural continua en cirugía de Extremidad inferior, Revista Mexicana de Anestesiología Vol. 29. No. 3 Julio-Septiembre 2006 pp 152-158
15. Oriol S, Maldonado K, Hernandez C, Castelazo J, Moctezuma L, Dexmedetomidina peridural en anestesia regional para disminuir la ansiedad; Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 31. No. 4 Octubre-Diciembre 2008 pp 271-277
16. Al-Mustafa M, Abu-Halaweh S, Aloweidi A, Murshidi M, Ammari B, Awwad Z, et al. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures, Vol. 31. No. 4 Octubre-Diciembre 2008 pp 271-277
17. Oriol L A, Hernandez B, Dexmedetomidina versus Fentanilo peridurales para cirugías de abdomen y miembros pélvicos; Revista mexicana de anestesiología, Vol. 33. No. 4 Octubre-Diciembre 2010 pp 179-186.
18. Al-Ghanem S, Massad I, Al Mustafa M, Al Zaben K, Qudaisat I, Qatawneh A, Effect of Adding Dexmedetomidine versus Fentanyl to Intrathecal Bupivacaine on Spinal Block Characteristics in Gynecological Procedures: A Double Blind Controlled Study, American Journal of Applied Sciences 6 (5): 882-887, 2009 ISSN 1546-9239
19. Jit Singh S, Gupta S, Singh A, Kaur J, Dexmedetomidina and clonidina on epidural anaesthesia: a comparative evaluation, Indian Journal of Anaesthesia , Vol 55, Issue 2, Mar-Apr 2011.
20. Hammer G, Drover D, Cao H, Jackson E, Williams G, Van Hare G. et al, the effects of dexmedetomidina on cardiac electrophysiology in children. Anesthesia y analgesia, Vol.106, Numero 1, January 2008.

21. Domingues L, Siebra P, Saraiva R, Efectos de la analgesia Epidural y del Bloqueo continuo del plexo lumbar sobre la rehabilitación funcional después de la artroplastia de cadera. *Revista brasileña de anestesiología*, 59: 5: 303-310, 2009.
22. Joseph Eldor, Post Dural Puncture Headache: The End of the Beginning, Disponible en: <http://www.csen.com/PDPH.htm>
23. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3 CD005059.
24. Genove´ M, SanteulariaT, RevueltaM. Dolor postoperatorio. En: Catala` E, editor. *Manual del tratamiento del dolor*. 2ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. p.208–39.
25. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:1–42.
26. Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, Grud- mann U, Bauer M. Thoracic but no lumbar epidural anaes thesia increases liver blod flow after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:111–6.
27. G. E. Kanazi, M. T. Aouad, S. I. Jabbour- Khoury, M.D. Al Jazzar, M. M. Alameddine, R. Al Yaman, M. Bulbul and A. S. Baraka. Effect of low dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anesthesiol Scand* 2006; 50: 222-117. DOI : 10.1111/j.1399-6576.2006.00919.x
28. González M. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:112-118.
29. Walker S, Howard R, Keay K, Fitzgerald M. Developmental age influences the effect of epidural dexmedetomidine on inflammatory hiperalgesia in rat pups. *Anesthesiology* 2005;102:1126-1134.
30. Vanda g. Yazbek-karam* and marie m. Aouad, perioperative uses of dexmedetomidine m.e.j. *Anesth* 18 (6), 2006.